



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης
μεταθεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο
μαστού.**

**ΤΣΙΩΛΗ ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΤΟΛΙΑ ΜΑΡΙΑ, Επίκ. Καθηγήτρια Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας – Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επιβλέπουσα καθηγήτρια.

ΤΣΙΟΥΡΗ ΙΩΑΝΝΑ, Ψυχολόγος, PhD Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

ΓΙΑΓΚΙΝΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ, Επίκ. Καθηγητής Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής Σχολή Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Αιγαίου. Μέλος Τριμελούς Επιτροπής.

Λάρισα, 2018



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗ ΝΟΣΟ



**Obesity as a risk factor for the development of post-therapeutic
lymphedema to breast cancer patients**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
Κεφάλαιο 1: Μαστός.....	10
1.1 Ανατομία	10
1.2 Μύες	11
1.3 Αιμάτωση	11
1.4 Λεμφική παροχέτευση	11
1.5 Νεύρωση	12
1.6 Φυσιολογία	13
Κεφάλαιο 2: Καρκίνος του μαστού.....	14
2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	14
2.2 Παράγοντες κινδύνου.....	15
2.3 Διάγνωση.....	16
2.4 Ιστολογική ταξινόμηση.....	16
2.5 Σταδιοποίηση.....	18
2.6 Θεραπεία.....	19
Κεφάλαιο 3:Λεμφικό σύστημα.....	23
3.1 Λέμφος.....	24
3.2 Λεμφαγγεία.....	25
3.3 Λεμφαδένες.....	26
Κεφάλαιο 4: Λεμφοίδημα.....	27

4.1 Ορισμοί.....	27
4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	28
4.3 Παράγοντες κινδύνου.....	28
4.4 Κατηγοριοποίηση.....	30
4.4.1 Πρωτοπαθές λεμφοίδημα.....	30
4.4.2 Δευτεροπαθές ή επίκτητο λεμφοίδημα.....	30
4.5 Κλινική εικόνα.....	33
4.6 Διάγνωση.....	34
4.7 Κλινική Εκτίμηση	34
4.8 Θεραπεία.....	35
Κεφάλαιο 5: Παχυσαρκία.....	36
5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	36
5.2 Αίτια	38
5.3 Ταξινόμηση	40
5.4 Διαγνωστική προσέγγιση.....	40
5.5 Μεταβολικό σύνδρομο.....	41
5.6 Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην υγεία.....	42
5.7 Θεραπεία της παχυσαρκίας.....	43
5.7.1 Διαιτητική αντιμετώπιση.....	43
5.7.2 Τροποποίηση φυσικής δραστηριότητας.....	44
5.7.3 Ψυχοθεραπεία.....	45
5.7.4 Φαρμακευτική αγωγή.....	45
5.7.5 Χειρουργική αντιμετώπιση.....	46
5.7.6 Ενδείξεις βαρϊατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης.....	46
5.7.7 Αντενδείξεις βαρϊατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης.....	47
5.7.8 Τύποι βαρϊατρικών επεμβάσεων.....	47

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα σε σχέση με την ακτινοθεραπεία και την παχυσαρκία	
ως παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος.....	48
6.1 Εισαγωγή.....	48
7.Σκοπός.....	49
8. Υλικό και μέθοδος.....	49
Κεφάλαιο 9: Συσχέτιση ακτινοθεραπείας και εμφάνισης λεμφοιδήματος.....	50
9.1 Αποτελέσματα.....	50
9.2 Πίνακας αποτελεσμάτων.....	58
Κεφάλαιο 10: Συσχέτιση αυξημένου σωματικού βάρους και εμφάνισης	
λεμφοιδήματος.....	59
10.1 Αποτελέσματα.....	59
10.2 Πίνακας αποτελεσμάτων.....	69
Κεφάλαιο 11. Συμπεράσματα.....	70
Βιβλιογραφία.....	73

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα "Η παχυσαρκία ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης μετα-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού", εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο» του τμήματος Ιατρικής Λάρισας.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Τόλια Μαρία επιβλέπουσα καθηγήτρια, Επίκουρο του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Με τις παρεμβάσεις, τις σημαντικές παρατηρήσεις, τις πολύτιμες γνώσεις και συμβουλές της, με καθοδήγησε στη συγγραφή και την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, τον κύριο Γιαγκίνη Κωνσταντίνο, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστημίου Αιγαίου και την κυρία Τσιούρη Ιωάννα Ψυχολόγο, της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για τη συνεργασία και την υποστήριξη τους.

Δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ σε όλους τους καθηγητές και συμφοιτητές μου για την άψογη συνεργασία κατά το ακαδημαϊκό έτος του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου που με συγκίνησαν με την ενθάρρυνση και την υποστήριξή τους σε όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Την τελευταία δεκαετία η θνητότητα από καρκίνο του μαστού μειώθηκε εξαιτίας του συνδυασμού της έγκαιρης διάγνωσης και της πιο αποτελεσματικής θεραπείας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στοχεύει στην αύξηση της συνολικής επιβίωσης και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η προσπάθεια έγκειται στην πρόληψη της εμφάνισης μετα-θεραπευτικού λεμφοιδήματος (από χειρουργείο, ακτινοθεραπεία) που αποτελεί σοβαρή επιπλοκή διότι αν δημιουργηθεί, είναι μη αναστρέψιμο και αποτελεί μια χρόνια κατάσταση.

Στόχος είναι η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση λεμφοιδήματος όπως η παχυσαρκία, η χειρουργική επέμβαση με λεμφαδενικό καθαρισμό, η ακτινοθεραπεία μασχαλιαίας χώρας και η λήψη μέτρων για την πρόληψη δημιουργίας του.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης μετα-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων «Pubmed/MEDLINE». Στη διπλωματική εργασία περιλήφθηκαν μόνο οι μελέτες των ετών 2012-2017, που αφορούσαν σε γυναίκες μετά από χειρουργείο καρκίνου μαστού. Σε όλες τις μελέτες οι κύριοι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η ακτινοθεραπεία, το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία των ασθενών, ως παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λεμφοιδήματος. Αποκλείστηκαν οι μελέτες που διερευνούσαν άλλες παραμέτρους όπως τις βιολογικές θεραπείες και την ορμονοθεραπεία.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας διαπιστώθηκε, ότι εκτός από την αφαίρεση των λεμφαδένων, που αποτελούν την πρωταρχική αιτία δημιουργίας λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, η παχυσαρκία, καθώς και η ακτινοθεραπεία φάνηκε να συγκαταλέγονται επίσης στους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας συνηγορούν ότι η παχυσαρκία ή ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI-Body Mass Index), όπως και η ακτινοθεραπεία, μπορούν να συμπεριληφθούν ανάμεσα στους βασικούς παράγοντες κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος. Υπάρχει ανάγκη για μια αντικειμενική ενιαία μέθοδο αναγνώρισης του λεμφοιδήματος στις διάφορες έρευνες, προκειμένου να υπάρξουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος μαστού, παχυσαρκία, ακτινοθεραπεία, λεμφοίδημα.

ABSTRACT

Introduction: Over the last decade the combination of early breast cancer diagnosis and more effective oncologic treatment has resulted in a decrease of the patient's mortality rate and improvement of quality of life. Extra consideration is taken to prevent post-treatment lymphedema, which is a severe non-reversible chronic side-effect.

Purpose: The aim of this study is a systematic literature review in order to investigate the role of obesity, as a risk factor for the development of post-treatment lymphedema in breast cancer patients.

Material and Method: A systematic literature review was conducted in the Pubmed electronic data base. Only research studies published from 2012-2017, that referred to breast cancer patients, were included. The key words were radiotherapy, increased body weight and obesity. Studies that investigated other parameters, such as biological treatments and hormone-treatments were excluded.

Results: The removal of lymphnodes (which is the primary cause of lymphedema in breast cancer patients), obesity and radiotherapy seem to be statistically significant risk factors for post-treatment lymphedema.

Conclusions: The obesity or high BMI (Body Mass Index) associated with radiotherapy, represent the main risk factors for the occurrence of lymphedema. There is need for the development of an objective measure tool for lymphedema identification.

Keywords: breast cancer, obesity, radiotherapy, lymphedema.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στη γυναίκα και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα [1].

Η θεραπεία του περιλαμβάνει κυρίως την χειρουργική αντιμετώπιση, τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

Συχνή επιπλοκή της θεραπείας είναι το λεμφοίδημα, το οποίο προέρχεται από μηχανική βλάβη ή απόφραξη των λεμφαγγείων και των λεμφαδένων [2].

Το λεμφοίδημα αποτελεί μια προοδευτική χρόνια κατάσταση, δημιουργώντας αρνητικές επιπτώσεις στη σωματική και ψυχοκοινωνική υγεία των ασθενών.

Εκτός από τη χειρουργική αντιμετώπιση άλλο αίτιο δημιουργίας λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, είναι η ακτινοθεραπεία.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως συμπληρωματική θεραπεία και μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση λεμφοιδήματος λόγω της ίνωσης που δημιουργεί, η οποία προκαλεί στένωση των λεμφικών αγγείων με επακόλουθο την μείωση της λειτουργικής ικανότητας των λεμφαδένων [3].

Επιπλέον, η παχυσαρκία οδηγεί στην ανάπτυξη λεμφοιδήματος λόγω της μειωμένης λεμφικής παροχέτευσης, οδηγώντας σε φλεγμονή και ίνωση με αποτέλεσμα τη λιπώδη απόθεση και την επιδείνωση της λεμφικής λειτουργίας [4]. Ειδικότερα η νοσογόνος παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά μειωμένη λεμφική λειτουργία και τη δημιουργία πρωτογενούς λεμφοιδήματος.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία έχει χαρακτηριστεί ως παγκόσμια επιδημία.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται πλήθος ερευνών με σκοπό την αναγνώριση και την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση λεμφοιδήματος. Οι παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνιση του είναι η μαστεκτομή, η αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων, ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι δύσκολο να τροποποιηθούν. Ο μόνος παράγοντας κινδύνου στον οποίο μπορεί να γίνει παρέμβαση είναι το σωματικό βάρος [5].

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης μετα-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς πάσχουσες από καρκίνο μαστού.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων «Pubmed/MEDLINE» κατά την τελευταία πενταετία (2012-2017). Η γλώσσα αναζήτησης ήταν μόνο η Αγγλική.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΜΑΣΤΟΣ

«Ο μαστός είναι ένας τροποποιημένος εξωκρινής αδένας του δέρματος, που αναπτύσσεται στις γυναίκες μετά την ήβη από τους βασικούς γαλακτοφόρους πόρους που εκβάλλουν στις θηλές» [6].

Βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, και αποτελεί βασικό στοιχείο διαχωρισμού του φύλου.

Εκτείνεται από τη δεύτερη έως την έκτη πλευρά και από το στήρνο έως την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή. Ο μαστός αποτελείται από αδενικό, λιπώδη ιστό και δέρμα. Το σχήμα του μαστού μεταβάλλεται με την ηλικία, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία [7].

1.1 Ανατομία του μαστού

- Εξωτερικά ο μαστός αποτελείται από:

Το δέρμα στο οποίο βρίσκεται η θηλή και η θηλαία άλω.

Τη θηλή: Η θηλή αποτελεί έπαρμα του δέρματος του μαστού και βρίσκεται λίγο πιο κάτω και έξω από το μέσο του μαστού. Στην κορυφή της υπάρχουν 15-20 στόμια όπου καταλήγουν οι γαλακτοφόροι πόροι. Το ύψος της θηλής είναι περίπου 1-1,5 cm και αυξάνει στο θηλασμό. Το καστανέρυθρο χρώμα της θηλής οφείλεται στην άφθονη παρουσία μελανίνης ουσίας. **(Εικόνα 1)**

Τη θηλαία άλω: η θηλαία άλω είναι υποστρόγγυλη και ελαφρά επηρμένη περιοχή γύρω από την θηλή, με καστανέρυθρο χρώμα και διάμετρο 1,5–6 cm. Στην επιφάνεια της θηλαίας άλω υπάρχουν υπεργέρσεις που προκύπτουν από δερματικούς αδένες (αδένες του Montgomery), οι οποίοι με το έκκριμα τους προκαλούν ύγρανση της θηλής κατά τη γαλουχία [8,9].



Εικόνα 1. Ανατομία του μαστού

(Ανατύπωση από: <https://frapress.gr/2014/10/oktovrios-minas-prolipsis-ke-enimerosis-karkinou-tou-mastou/>)

➤ **Εσωτερικά ο μαστός αποτελείται από:**

Το μαστικό ή μαζικό αδέν: Έχει σχήμα δισκοειδές εκτός από μία προεξοχή που σχηματίζεται στο άνω και έξω τεταρτημόριο η αποκαλούμενη ουρά του Spence. Ο μαστικός αδένας αποτελείται από 15-20 λοβούς όπου παράγεται το γάλα και τους γαλακτοφόρους πόρους που μεταφέρουν το γάλα στους γαλακτοφόρους κόλπους. Οι γαλακτοφόροι κόλποι είναι ανευρύσματα των πόρων τα οποία λειτουργούν ως αποθήκη του γάλακτος, το οποίο και απελευθερώνουν μετά από πίεση της θηλής από το βρέφος.

Το περιμαστικό λίπος: Το περιμαστικό λίπος αποτελεί συνέχεια του υποδόριου λίπους το οποίο όμως είναι περισσότερο στην πρόσθια περιοχή του μαστού, ανάμεσα στο δέρμα και τον μαστικό αδέν.

Διακρίνουμε σε αυτό μια πρόσθια στοιβάδα από την οποία περνάνε οι σύνδεσμοι του Cooper και μια οπίσθια στοιβάδα. Οι κρεμαστήρες σύνδεσμοι του Cooper σε συνδυασμό με την επιβολής θωρακική περιτονία συμβάλλουν στη στήριξη των μαστών.

Σε περίπτωση που οι σύνδεσμοι του Cooper διηθηθούν από καρκίνο χάνουν την ελαστικότητα τους με αποτέλεσμα την βράχυνση τους. Παρατηρείται εισολκή του δέρματος το οποίο αποτελεί σημαντικό κλινικό σημείο στη διάγνωση του καρκίνου του μαστού [10].

1.2 Μύες του μαστού

Οι μύες του μαστού είναι:

- Μείζον θωρακικός μυς
- Ελάσσονας θωρακικός μυς
- Πρόσθιος οδοντωτός
- Πλατύς ραχιαίος
- Υποπλάτιος
- Η απονεύρωση του έξω λοξού και του ορθού κοιλιακού μυός

1.3 Αιμάτωση του μαστού

Ο μαστός αιματώνεται από τη μασχαλιαία αρτηρία, τη θωρακική, υποπλάτια αρτηρία και από την υποκλειδίο αρτηρία μέσω της έσω θωρακικής.

Η αρτηριακή παροχή του μαστού γίνεται από την έσω μαστική (κλάδος της υποκλειδίου), την πλάγια θωρακική (κλάδο της μασχαλιαίας) και η τρίτη σημαντική αρτηρία είναι ο θωρακικός κλάδος της ακρωμιοθωρακικής αρτηρίας, επίσης κλάδου της μασχαλιαίας. Η φλεβική απορροή πραγματοποιείται από φλέβες που ακολουθούν την ίδια πορεία με τις αρτηρίες [11].

1.4 Λεμφική παροχέτευση του μαστού

Το λεμφαγγειακό δίκτυο του μαστού είναι πλούσιο και παροχετεύει τη λέμφο προς δύο κατευθύνσεις, προς τους μασχαλιαίους και προς τους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας. Μια

μικρή οδός λεμφικής παροχέτευσης υπάρχει προς τον αντίθετο μαστό και προς τη θήκη του ορθού κοιλιακού.

Υπάρχουν 4 κατηγορίες λεμφαδένων :

1) Μασχαλιαίοι λεμφαδένες : παροχετεύουν το 75% της λέμφου και ο αριθμός τους ποικίλει από 20-50, και σχηματίζουν τις εξής ομάδες :

- Έξω (βραχιόνια)
- Έσω (θωρακική)
- Οπίσθια (υποπλάτια)
- Κεντρική
- Κορυφαία (υποκλείδια)

Στους μασχαλιαίους λεμφαδένες αποχετεύεται η λέμφος από το έξω ημιμόριο του μαστού.

2) Έσω μαστικοί λεμφαδένες: Οι έσω μαστικοί λεμφαδένες είναι 3-4 στον αριθμό, και συμμετέχουν στο 20% της παροχέτευσης. Βρίσκονται μεταξύ των μεσοπλευρίων διαστημάτων, κατά μήκος των έσω μαστικών αγγείων. Οι αδένες αυτοί δέχονται λέμφο κυρίως από το έσω τμήμα του μαστού και αποχετεύουν προς τις μεγάλες φλέβες του τραχήλου. Σε κάθε περίπτωση, πάνω από το 75% της λεμφικής αποχέτευσης των μαστών γίνεται μέσω των μασχαλιαίων λεμφαδένων, ενώ τόσο οι μασχαλιαίοι, όσο και οι έσω μαστικοί λεμφαδένες δέχονται λέμφο και από τα 4 τεταρτημόρια του μαστού.

3) Λεμφαδένες του Rotter: 1-4 σε αριθμό, βρίσκονται μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός. Οι λεμφαδένες αυτοί δέχονται λέμφο κυρίως από το άνω τμήμα του μαστού και αποχετεύουν τη λέμφο σε λεμφαδένες που βρίσκονται μεταξύ των θωρακικών μυών.

4) Κοιλιακοί και παρασπονδυλικοί λεμφαδένες: παροχετεύουν περίπου το 5% της λέμφου του μαστού [11,12].

1.5 Νεύρωση του μαστού

Ο μαστός νευρώνεται από το μακρό θωρακικό ή νεύρο του Bell, το θωρακοραχιαίο, το έσω θωρακικό νεύρο, το μεσοπλευροβραχιόνιο και από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα [11].

1.6 Φυσιολογία του μαστού

Η ανάπτυξη του μαστού αρχίζει από την 4η εβδομάδα της κύησης, όπου εμφανίζονται στην πρόσθια επιφάνεια του σώματος του εμβρύου οι εμβρυϊκές καταβολές των μαστών, που ονομάζονται μαστικές ή μαζικές ακρολοφίες. Κατά την παιδική ηλικία οι μαστοί βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας μέχρι την εφηβεία. Η ανάπτυξη του μαστού στη γυναίκα, η θηλαρχή, πραγματοποιείται στην αρχή της ήβης. Η ανάπτυξη του μαστού σχετίζεται άμεσα με την έκκριση των οιστρογόνων, των γοναδοτροπινών και της αυξητικής ορμόνης [13].

Η ανάπτυξη της θηλής, ξεκινά περίπου κατά το 8ο-9ο έτος της ηλικίας. Η μορφολογία του μαστού εμφανίζει μεταβολές εξαιτίας της επίδρασης των ορμονών. Οι μεταβολές αυτές συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, της κύησης και γαλουχίας και μετά την εμμηνόπαυση. Κατά την περίοδο της κύησης αρχίζει ή αύξηση του μεγέθους του στήθους.

Η θηλή και η θηλαία άλω εμφανίζουν υπέρχρωση και διόγκωση. Από τον 6^ο μήνα της κύησης αρχίζει η έκκριση από τους αδένες, η οποία φθάνει στο μέγιστο την 2η και 3^η ημέρα μετά τον τοκετό. Μετά τη διακοπή της γαλουχίας μειώνεται το μέγεθος του μαστού και επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση. Μετά την εμμηνόπαυση ο μαζικός αδένας και τα λόβια του μαστού προοδευτικά ατροφούν και αντικαθίστανται από λίπος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού εκδηλώνεται λόγω εμφάνισης μετάλλαξης σε ένα ή περισσότερα κύτταρα του μαστού και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της μορφής των κυττάρων, καθώς και τον γρήγορο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους [14].

2.1.Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου παγκοσμίως. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες.

Αποτελεί τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στη γυναίκα (**Γράφημα 1**) και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα.



Γράφημα 1. Διάγραμμα απεικόνισης των εκατοστιαίων ποσοστών των συχνοτήτων των βασικών τύπων καρκίνου (Ανατύπωση από: Νέες προσεγγίσεις, βιοτεχνολογία και καρκίνος μαστού: Από τη θεωρία στην πράξη. Μιχάλης Αλέξης)

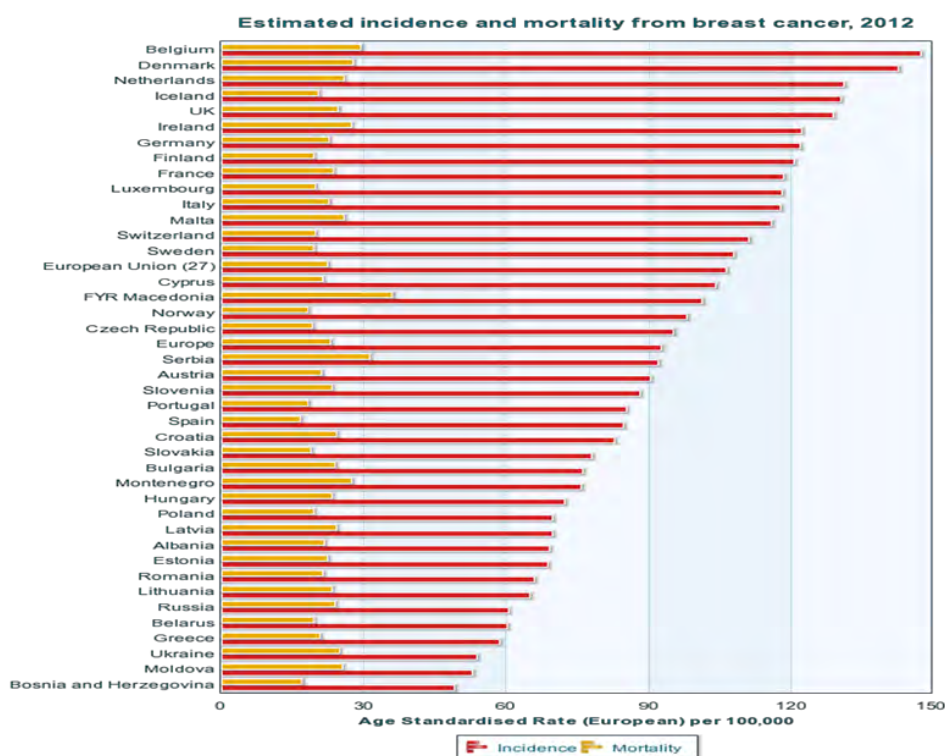
Η Αμερικανική Καρκινική Εταιρεία (The American Cancer Society) εκτιμά ότι 249.260 Αμερικανίδες, θα διαγνωσθούν με διηθητικό καρκίνο του μαστού και 40.890 θα αποβιώσουν από τη νόσο στις Η.Π.Α. το 2016 [1].

Ο μεταστατικός καρκίνος μαστού, παρά τη θεραπεία παραμένει μια μη ιάσιμη νόσος. Η μέση επιβίωση είναι περίπου 2-3 χρόνια και η πενταετής επιβίωση φθάνει μόνο περίπου το 25% [15,16].

Ο καρκίνος του μαστού είναι συχνότερος στις λευκές γυναίκες ηλικίας 40 και άνω, ενώ στις ηλικίες 50-59 η συχνότητα εμφάνισης της νόσου φαίνεται να είναι σχεδόν ίδια μεταξύ των λευκών και Αφρικανών γυναικών. Σύμφωνα με παγκόσμια στατιστικά δεδομένα 1 σε κάθε 9-12 γυναίκες, αναλόγως της χώρας διαβίωσης, θα εμφανίσει τη νόσο κάποια στιγμή στη ζωής της.

Στη Ελλάδα τόσο η συχνότητα της νόσου όσο και η θνητότητα φαίνεται να είναι μικρότερη σε σχέση με τις περισσότερες χώρες της Ευρώπης. Τα νέα περιστατικά που καταγράφονται κάθε χρόνο στη χώρα μας υπολογίζονται, κατά προσέγγιση, στα 4.500, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 25% των περιπτώσεων καρκίνου που εμφανίζονται στις Έλληνίδες [17]. Τα δεδομένα αυτά είναι κατά προσέγγιση διότι δεν υπάρχει Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών στη χώρα μας.

Στην Ευρώπη εκτιμάται ότι μία στις εννιά Ευρωπαίες θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή της, αλλά οι εκτιμήσεις αυτές ποικίλουν ανάλογα με τη χώρα. Ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση της νόσου και αντίστοιχα αυξημένη θνητότητα παρατηρείται στις χώρες της βόρειας Ευρώπης [18]. (Γράφημα 2)



Γράφημα 2. Επίπτωση και θνητότητα από καρκίνο του μαστού στις χώρες της Ευρώπης το 2012

(Ανατύπωση από: http://eco.iarc.fr/eucan/cancer_one_spx?cancer=46&Gender=2)

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2008 σχεδόν 332.000 Ευρωπαίες γυναίκες διεγνώσθησαν με καρκίνο του μαστού [15].

Την τελευταία δεκαετία η θνητότητα από καρκίνο του μαστού μειώθηκε εξαιτίας του συνδυασμού της έγκαιρης διάγνωσης και της πιο αποτελεσματικής θεραπείας.

2.2 Παράγοντες κινδύνου

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού η αιτιολογία είναι άγνωστη. Εντούτοις έχουν αναφερθεί πολλοί παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν:

- Το γυναικείο φύλο
- Την μεγάλη ηλικία
- Το οικογενειακό κληρονομικό ιστορικό (καρκίνος μαστού σε νεαρή ηλικία, εμφάνιση καρκίνου μαστού σε άνδρα)
- Πρώιμη εμμηναρχή
- Καθυστερημένη εμμηνόπαυση
- Μεγάλη ηλικία πρώτης κύησης
- Παρατεταμένη ορμονοθεραπεία υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση
- Προηγούμενη έκθεση του θώρακα σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας
- Πυκνοί μαστοί
- Γενετικές μεταλλάξεις όπως το γονίδιο BRCA1 και BRCA 2
- Η ύπαρξη μη διηθητικού καρκινώματος του μαστού [1]
- Η παχυσαρκία μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [19] αλλά τον αυξάνει σημαντικά στις μετεμμηνοπαυσιακές [20].

2.3 Διάγνωση

Α) Κλινική εξέταση: Αυτοεξέταση από την ίδια την γυναίκα. Η αυτοεξέταση πρέπει να γίνεται μια φορά το μήνα από γυναίκες πάνω από 35 ετών ή σε νεαρότερες εφ' όσον υπάρχει κληρονομικότητα. Περιλαμβάνει επισκόπηση και ψηλάφηση των μαστών από ειδικό χειρουργό.

Β) Απεικονιστικές εξετάσεις: περιλαμβάνουν τη μαστογραφία (η πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος), υπερηχογραφικό έλεγχο των μαστών και των γειτονικών λεμφαδένων. Σε γυναίκες με πυκνό μαστικό αδένα και με μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, συστήνεται μαγνητική τομογραφία.

Για έλεγχο πιθανών μεταστάσεων θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών.

Γ) Ιστολογική εξέταση: περιλαμβάνει την παρακέντηση με λεπτή βελόνα ή βιοψία όπου αφαιρείται ένα δείγμα του όγκου [11,15] και εξετάζεται στο μικροσκόπιο.

2.4. Ιστολογική ταξινόμηση

1. Οι όγκοι του μαστού ανάλογα με τον ιστό από τον οποίο προέρχονται διακρίνονται σε:

- **Επιθηλιακοί όγκοι (καρκίνος):** Προέρχονται από το επιθήλιο των γαλακτοφόρων πόρων ή των λοβιδίων του μαστού.
- **Μη επιθηλιακοί όγκοι (σαρκώματα):** Προέρχονται από τον ενδιάμεσο ιστό.

2. Ανάλογα με το βάθος της διήθησης διακρίνονται σε:

Α. Μη διηθητικός (δεν διηθείται η βασική μεμβράνη)

- *Πορογενές in situ*

Θεωρείται προ-καρκινωματώδης αλλοίωση, διότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο.

Περίπου 1 στις 5 γυναίκες που διαγιγνώσκεται με καρκίνο στο μαστό έχει πορογενές καρκίνωμα ενώ σχεδόν όλες οι γυναίκες που θα διαγνωστούν σε πρώιμο στάδιο μπορούν να ιαθούν [21].

- *Λοβιακός in situ*

Αποτελεί μάλλον μια προκαρκινική βλάβη για την ανάπτυξη καρκινώματος του μαστού.

Έχει μικρότερη πιθανότητα να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα (πορογενές ή λοβιακό) σε σχέση με το πορογενές [11].

B. Διηθητικός καρκίνος (διηθείται η βασική μεμβράνη)

- *Πορογενές*

Είναι ο καρκίνος που αρχίζει από κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων, αυτών δηλαδή που μεταφέρουν το γάλα από τα λόβια προς τη θηλή. Αποτελεί το 80% του συνόλου των καρκινωμάτων μαστού, πρόκειται δηλαδή για τη συχνότερη μορφή και είναι συνήθως μονήρης.

Είναι συνήθως ορατός στη μαστογραφία, εκτός εάν πρόκειται για πολύ πυκνούς μαστούς, οπότε η πιθανότητα να μείνει αδιάγνωστος είναι μεγάλη. Μπορεί να δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις σε άλλα όργανα (π.χ. ήπαρ, οστά, πνεύμονας, εγκέφαλος). Η επιθετικότητα και ο βαθμός κακοήθειάς του εμφανίζουν πολύ μεγάλη διακύμανση ανάλογα με την περίπτωση.

- *Λοβιακός*

Είναι ο καρκίνος που αρχίζει από τους λοβιακούς αδένες που παράγουν το γάλα. Αποτελεί το 10% του συνόλου των καρκινωμάτων του μαστού. Στο 20% των περιπτώσεων, μπορεί να προσβάλλει και τον άλλο μαστό (αμφοτερόπλευρη εντόπιση). Έχει καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με εκείνη του πορογενούς ιστολογικού τύπου. **(Εικόνα 2)**

Μια ιδιαίτερη κλινική οντότητα αποτελεί ο Φλεγμονώδης καρκίνος. Συνήθως πρόκειται για τοπικά προχωρημένο καρκίνο, με διήθηση του δέρματος, των λεμφαγγείων και συχνά συνοδό μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια σχεδόν σε όλες τις ασθενείς. Έχει πολύ κακή πρόγνωση και συχνά συνυπάρχει παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων τη στιγμή της διάγνωσης [21].



Εικόνα 2. Καρκίνοι Διηθητικού τύπου 1.λοβιακός, 2. πορογενής

(Ανατύπωση από: <https://fyssas.gr/in-situ-karkinos>)

- *Νόσος Paget*

Αφορά στο 1-3% των κακοήθων νόσων του μαστού. Εμφανίζονται εκζεματοειδείς αλλοιώσεις της θηλής με ή χωρίς ψηλαφητό όγκο.

3. Ανάλογα με την ανατομική εντόπιση διακρίνονται σε:

A) Πολυεστιακοί: Όταν οι εστίες της νόσου εμφανίζονται και σε άλλα σημεία του ίδιου τεταρτημορίου

B) Πολυκεντρικοί: Όταν οι εστίες της νόσου βρίσκονται και σε άλλα τεταρτημόρια του ίδιου μαστού

Γ) Αμφοτερόπλευροι: Όταν η νόσος εμφανίζεται και στους δυο μαστούς

2.5 Σταδιοποίηση

Το σύστημα που χρησιμοποιείται ευρέως για τη σταδιοποίηση όλων των τύπων καρκίνου όπως και του μαστού είναι το **TNM** (Tumor Node Metastasis, T= μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου, N= διήθηση περιοχικών λεμφαδένων, M= παρουσία ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων [11]). **(Πίνακας 1)**

Πίνακας 1.Ταξινόμηση με βάση το TNM Σύστημα (American Joint Committee on Cancer – AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010).

Στάδιο	T (tumor)	N(nodes)	M (metastasis)	
Στάδιο 0	Tis	N0	M0	T0 = Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου. Tis = Καρκίνωμα in situ, λοβιακό ή πορογενές ή νόσος Paget της θηλής χωρίς παρουσία όγκου.
Στάδιο I	T1	N0	M0	
Στάδιο IIA	T0	N1	M0	T1 = Όγκος < 2cm
	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	T2 = όγκος >2cm και <5 cm.
				T3 = όγκος >5 cm.
Στάδιο IIB	T2	N1	M0	T4 = Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με άμεση επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή το δέρμα.
	T3	N0	M0	
Στάδιο IIIA	T0	N2	M0	T4a = Επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα.
	T1	N2	M0	T4b = Οίδημα.
	T2	N2	M0	T4c = Αφορά στο T4a και T4b
	T3	N2	M0	T4d = Φλεγμονώδες καρκίνωμα.
	T3	N1,N2	M0	
Στάδιο IIIB	T4	Οποιοδήποτε N	M0	N0 = Δεν ανευρίσκεται μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες.
Στάδιο IIC	Οποιοδήποτε T	N3	M0	N1 = Μετάσταση σε έναν ή περισσότερους κινητούς λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης.
Στάδιο IV	Οποιοδήποτε	Οποιοδήποτε	M1	N2 = Μεταστάσεις σε ομάδα

T	N	ομόπλευρων μασχαλιαίων λεμφαδένων ή προσκολλημένων μεταξύ τους ή με άλλα παρακείμενα στοιχεία. N3 = Μετάσταση στους σύστοιχους έσω μαστικούς λεμφαδένες. M0 = Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. M1= Ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Συμπεριλαμβάνονται μεταστάσεις στις σύστοιχους υπερκλειδίους λεμφαδένες.
---	---	---

2.6 Θεραπεία

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού μπορεί να είναι: Χειρουργική, Ακτινοθεραπεία, Χημειοθεραπεία, Ορμονοθεραπεία, Βιολογικές Θεραπείες.

Ειδικότερα:

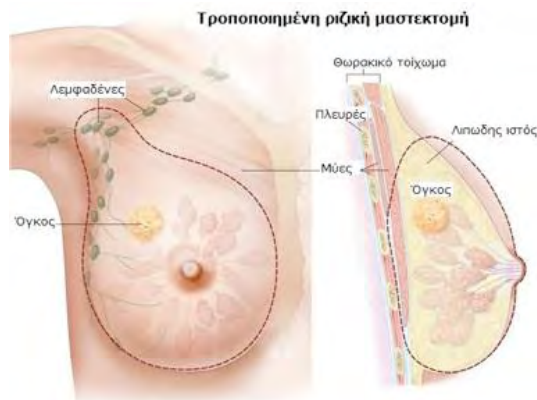
➤ Χειρουργική επέμβαση

Το είδος της χειρουργικής επιλογής εξαρτάται και μπορεί να περιλαμβάνει: την απλή μαστεκτομή, τη ριζική μαστεκτομή, την τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή και τον λεμφαδενικό ή όχι καθαρισμό της μασχαλιαίας κοιλότητας, ανάλογα με τα αποτελέσματα της βιοψίας του λεμφαδένα φρουρού.

- Η απλή μαστεκτομή περιλαμβάνει την αφαίρεση μόνο του μαστού με το υπερκείμενο δέρμα. Εφαρμόζεται σε νεοπλάσματα σταδίου I [8].
- Η ριζική μαστεκτομή (Halsted) περιλαμβάνει: την αφαίρεση του όγκου με ολόκληρο το μαστό, τους μασχαλιαίους λεμφαδένες με όλο το περιεχόμενο της μασχάλης, καθώς και το μείζονα και ελάσσονα θωρακικό μυ. Δεν εφαρμόζεται πλέον και έχει μόνο ιστορική αξία.
- Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή διαφέρει από τη ριζική μαστεκτομή στο ότι διατηρούνται οι θωρακικοί μύες (μείζων κι ελάσσων) [12]. **(Εικόνα 3)**

Κύρια επιπλοκή της ριζικής και της τροποποιημένης μαστεκτομής αποτελεί το οίδημα του σύστοιχου άνω άκρου (λεμφοίδημα), το οποίο προκαλείται από την αφαίρεση των λεμφαδένων, την τοπική φλεγμονή της μασχάλης και τη λεμφική στάση [8].

Μικρότερου βαθμού λεμφοίδημα μπορεί να προκληθεί και από τη βιοψία του φρουρού λεμφαδένα, που πραγματοποιείται μετά από έγχυση ειδικής χρωστικής ή χρήση ραδιοϊσοτόπων. Εάν ο φρουρός λεμφαδένας είναι αρνητικός τότε δεν πραγματοποιείται μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός. Ο βαθμός του λεμφοιδήματος που μπορεί να δημιουργηθεί, είναι μικρότερος σε σχέση με το λεμφαδενικό καθαρισμό [15].



Εικόνα 3. Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή

(Ανατύπωση από: <http://www.karagiannisathanasios.gr/tupoi-karkinou/karkinos-mastou/mastos-kheirurgike/>)

➤ **Ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1920.

Χρησιμοποιείται ως επικουρική θεραπεία στο 50-60% των ασθενών με κακοήθεια, με σκοπό την αντιμετώπιση των καρκινικών κυττάρων τοπικό-περιοχικά. Χρησιμοποιείται ιοντίζουσα ακτινοβολία γάμμα, ακτίνες X και ηλεκτρόνια [22].

Η εφαρμογή της στηρίχτηκε επάνω στην παρατήρηση, ότι η διαίρεση των καρκινικών κυττάρων γίνεται πιο γρήγορα σε σχέση με εκείνη των φυσιολογικών κυττάρων. Έτσι η χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας καταστρέφει το DNA των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα να οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο [23].

Η ακτινοθεραπεία είναι απολύτως απαραίτητη σε όλους σχεδόν τους διηθητικούς καρκίνους του μαστού και σε κάποιες περιπτώσεις DCIS. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο διατήρησης του οργάνου. Η ακτινοβολήση γίνεται στο σημείο που αφαιρέθηκε ο όγκος, στον υπόλοιπο μαστικό αδένα και στους περιοχικούς λεμφαδένες.

Σε ασθενείς μετά από μαστεκτομή με λεμφαδενικές μεταστάσεις, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με σκοπό την μείωση των τοπικό-περιοχικών υποτροπών. Επίσης η ακτινοθεραπεία πραγματοποιείται σε οστικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού, για την πρόληψη καταγμάτων και μείωση του πόνου [8,12, 15].

Ως απώτερη μετακινική παρενέργεια, μπορεί να προκληθεί η εμφάνιση λεμφοιδήματος λόγω της ανάπτυξης ίνωσης, η οποία προκαλεί στένωση των λεμφικών αγγείων με επακόλουθο την μείωση της λειτουργικής ικανότητας των λεμφαδένων [3].

➤ Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία αποτελεί μια από τις κύριες θεραπευτικές ογκολογικές επιλογές. Βασίζεται κατά κύριο λόγο στη χρήση φαρμάκων για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων [24]. Η χημειοθεραπεία συνδυάζεται με την ακτινοβολία και τις χειρουργικές επεμβάσεις. Άρχισε να εφαρμόζεται από το 1950 και έκτοτε χρησιμοποιείται σε πολλές μορφές καρκίνου και ιδιαίτερα στον καρκίνο του μαστού.

Η χημειοθεραπεία έχει ως σκοπό τη μείωση του μεγέθους του όγκου και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων, τα οποία διασπείρονται μέσω της αιματικής ροής ή του λεμφικού συστήματος σε άλλα σημεία του σώματος. Αποτελεί ένα συνδυασμό κυτταροστατικών φαρμάκων. Μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος ή ενδοφλεβίως [25].

Χρησιμοποιείται σε νεοπλάσματα σταδίου αρχικών σταδίων (I-II), τοπικά προχωρημένα (III), με θετικούς λεμφαδένες για να περιοριστούν κυρίως οι μικρομεταστάσεις οι οποίες μπορεί να παραμένουν μετά την χειρουργική επέμβαση και σε περιπτώσεις τελικού σταδίου [8]. Η χημειοθεραπεία αυξάνει το ελεύθερο νόσου μεσοδιάστημα και τη συνολική επιβίωση. Η χημειοθεραπεία ενδείκνυται σε μεγάλο μέγεθος του όγκου, σε παρουσία μεταστατικών λεμφαδένων και αρνητικοί ορμονικοί ή και HER υποδοχείς.

Εξαιτίας της τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και λόγω της μη ειδικότητάς τους προσβάλλουν και τα υγιή κύτταρα, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως π.χ. από το μυελό των οστών και το πεπτικό [8,12].

➤ Ορμονοθεραπεία

Στόχος της ορμονοθεραπείας είναι να εμποδίσει ή να επιβραδύνει την ανάπτυξη των ορμονοευαίσθητων όγκων, λόγω του ότι αναπτύσσονται με την επίδραση των ορμονών. Δεν υπάρχει όμως καμία επίδραση στους όγκους που δεν έχουν έκφραση υποδοχέων. Τα οιστρογόνα επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την εξέλιξη του όγκου [8,12].

Σε προ- και μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί αντι-οιστρογόνο που δεσμεύει τη δράση των οιστρογόνων, ενώ σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς μπορούν να χορηγηθούν οι αναστολείς της αρωματάσης. Σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χορηγούνται φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων στις ωοθήκες με LHRH και μπορεί να συνεκτιμηθεί η ωοθηκεκτομή [8,15].

➤ Βιολογικές θεραπείες

Αποτελούν έναν σχετικά νέο τρόπο αντικαρκινικής θεραπείας. Η πρωτεΐνη HER2 (ErbB2), αποτελεί μέλος της οικογένειας HER των υποδοχέων κίνησης, τυροσίνης (HER1-4). Είναι ένας σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης όγκου στο 20% των καρκίνων του μαστού. Οι καρκίνοι του μαστού που είναι θετικοί για την πρωτεΐνη HER2 έχουν την τάση να είναι πιο επιθετικοί από άλλες μορφές καρκίνου του μαστού. Υπάρχουν ειδικές θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν ειδικά στην

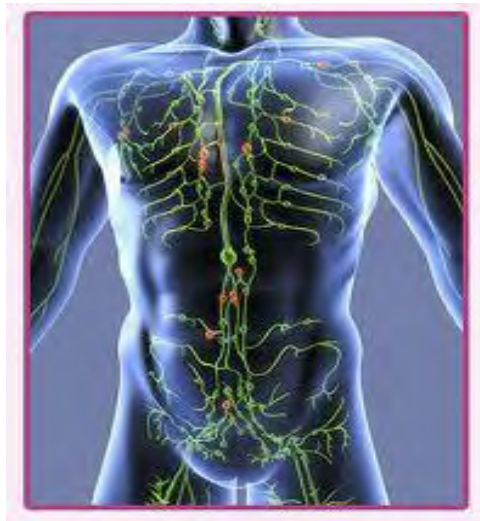
αναστολή της λειτουργίας της πρωτεΐνης HER2. Οι θεραπείες αυτές άλλαξαν ριζικά την πρόγνωση των ασθενών με επιθετικές μορφές καρκίνου του μαστού, θετικού στην πρωτεΐνη HER2 και βελτίωσαν ουσιαστικά τα ποσοστά επιβίωσης και μείωσαν τις υποτροπές. Τα πιο γνωστά φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η τραστουζουμάμπη (Herceptin) και η λαπατινίμπη (Tyverb/Tykerb) [26].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΛΕΜΦΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Εισαγωγή

Ο Ιπποκράτης ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε στην ύπαρξη του λεμφικού συστήματος (5^{ος} αιώνας π.χ.), ο οποίος το χαρακτήρισε ως «λευκό αίμα των αγγείων». Ακολούθως, οι Αλεξανδρινοί ανατόμοι Ηρόφιλος και Ερασίστρατος χαρακτήρισαν τα λεμφαγγεία ως «αρτηρίες με γαλακτικό υγρό» (3^{ος} αιώνας π.χ.) [11].

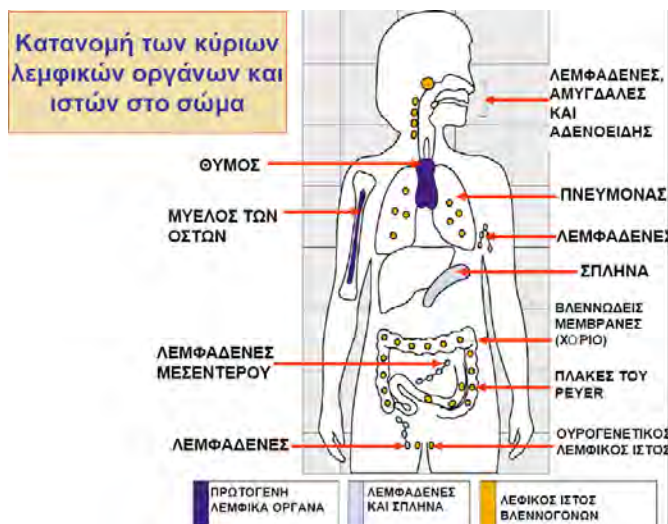
Αποτελείται από τους λεμφαδένες και τα λεμφαγγεία. Το λεμφικό σύστημα είναι η επικουρική οδός μέσω της οποίας, γίνεται παροχέτευση των πρωτεϊνών και του υγρού των ιστών του σώματος, από τον μεσοκυττάριο χώρο προς την κυκλοφορία του αίματος. **(Εικόνα 4)** Μέσω των λεμφαγγείων ρέει η λέμφος, η οποία προέρχεται από το μεσοκυττάριο υγρό [27].



Εικόνα 4. Το λεμφικό σύστημα

(Ανατύπωση από: <https://www.massagemag.com/events/event/lymph-massageunder-standing-lymphedema-42-ces/>)

Τα όργανα του λεμφικού συστήματος διακρίνονται στα πρωτογενή και τα δευτερογενή. Στα πρωτογενή λεμφικά όργανα περιλαμβάνεται: ο θύμος αδένας και ο μυελός των οστών και στα δευτερογενή οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, οι αμυγδαλές και οι πλάκες του Peyer στο λεπτό έντερο [28]. **(Εικόνα 5)**



Εικόνα 5. Τα λεμφικά όργανα

(Ανατύπωση από: <http://docplayer.gr/11319016-Kykloforiko>

-systima-kon-nos-e-keramaris-dr-viologos-klinikos-viohimikos.html)

Οι κύριες λειτουργίες του λεμφικού συστήματος είναι:

- **Η διατήρηση** της ομοιόστασης των υγρών στο σώμα
- **Η μεταφορά** λεμφικού υγρού
- **Η αποστράγγιση** λεμφικού υγρού
- **Η εμπλοκή του στην άμυνα του οργανισμού** μέσω των λεμφοκυττάρων εναντίον βακτηρίων, ιών, μικροβίων, νεκρών κυττάρων.
- **Η απομάκρυνση** της περίσσειας λεμφικού υγρού.
- **Η απορρόφηση και μεταφορά** θρεπτικών ουσιών από το γαστρεντερικό σωλήνα και ιδιαίτερα απορρόφηση των λιπών.
- **Το φιλτράρισμα των άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού**, ώστε η λέμφος να επανέλθει καθαρή στο κυκλοφορικό σύστημα [29].

Στις επόμενες ενότητες θα γίνει αναλυτική περιγραφή της λέμφου, των λεμφαγγείων και των λεμφαδένων που απαρτίζουν τη δομή του λεμφικού συστήματος.

3.1 Λέμφος

Προέρχεται από το μεσοκυττάριο υγρό και μεταφέρεται μέσα στο λεμφικό σύστημα με τα λεμφαγγεία. Ανάλογα με τον ιστό από τον οποίο προέρχεται, έχει σχεδόν την ίδια σύσταση με το μεσοκυττάριο υγρό του σημείου αυτού του σώματος, από το οποίο προέρχεται. Τα δύο τρίτα περίπου της λέμφου προέρχονται από το ήπαρ και το έντερο. Αποτελείται από πλάσμα και λευκά αιμοσφαίρια που ονομάζονται και λεμφοκύτταρα, τα οποία αποτελούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Το

ποσό της παραγόμενης λέμφου υπολογίζεται περίπου στα 2-3 lt/24ωρο. Η συστολή των λείων μυϊκών ινών όπως και η μυοσκελετική και αναπνευστική αντλία επηρεάζουν τη ροή της λέμφου. Η λέμφος αποβάλλεται από το φλεβικό σύστημα και μεταφέρει πρωτεΐνες, τοξίνες, φάρμακα και μεγαλομοριακές ενώσεις. Μεταφέρει μικρές συγκεντρώσεις λευκώματος που εξέρχονται από τα αιμοφόρα τριχοειδή στους ιστούς. Καθώς φέρεται μέσα στο σώμα διέρχεται από τους λεμφαδένες, οι οποίοι τη φιλτράρουν και καταστρέφουν τις βλαβερές ουσίες από τον οργανισμό.

Λόγω του γεγονότος ότι το λεμφικό σύστημα έχει μόνο μία κατεύθυνση ροής, από τα άκρα προς τη βάση του αυχένα, η λέμφος διοχετεύεται ως εξής:

- Από το κάτω μέρος του σώματος διοχετεύεται με τον μείζονα θωρακικό πόρο και από εκεί εισέρχεται στο φλεβικό σύστημα μέσω της συμβολής της αριστερής έσω σφραγίδας και της υποκλειδίου φλέβας.
- Από το αριστερό μέρος της κεφαλής, το αριστερό άνω άκρο και από τμήματα του θώρακα επίσης εισέρχεται στο μείζονα θωρακικό πόρο πριν να παροχετευτεί στις φλέβες.
- Από το δεξιό μέρος του αυχένα και της κεφαλής, το δεξιό άνω άκρο και τα τμήματα του θώρακα εισέρχεται στον ελάσσονα θωρακικό πόρο ο οποίος παροχετεύει το περιεχόμενο του στο φλεβικό σύστημα μέσω της δεξιάς υποκλειδίας και της έσω σφαγίτιδας φλέβας [27].

3.2 Λεμφαγγεία

Ως κύρια λειτουργία των λεμφαγγείων αποτελεί η μεταφορά της λέμφου μέσα στο λεμφικό σύστημα. Σχηματίζουν ένα αποχετευτικό σύστημα με το οποίο γίνεται η μεταφορά του πλεονάζοντος υγρού από τους ιστούς στην κυκλοφορία του αίματος. Ξεκινούν από το μεσοκυττάριο χώρο σαν μικρά «τυφλά» σωληνάκια και μεταφέρουν τη λέμφο στα τριχοειδή λεμφαγγεία.

Πολλοί φυσιολόγοι υποστηρίζουν, ότι τα τριχοειδή λεμφαγγεία ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα δίκτυο από μεγάλα αγγεία (τα λεμφαγγεία), τα οποία φέρουν βαλβίδες μιας κατεύθυνσης. Οι βαλβίδες αυτές επιτρέπουν τη ροή της λέμφου από τους λεμφικούς πόρους προς τις φλέβες. Με τον τρόπο αυτό τα λεμφαγγεία προωθούν τη μεταφορά του μεσοκυττάριου υγρού στο καρδιαγγειακό σύστημα [30].

Λεμφαγγεία έχουν όλοι οι ιστοί του σώματος εκτός από τις επιφανειακές στιβάδες του δέρματος, το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, τα οστά, το ενδομύιο των γραμμωτών μυών, και τα βαθύτερα τμήματα των περιφερικών νεύρων [27].

Σε περίπτωση μηχανικής βλάβης ή απόφραξης των λεμφαγγείων, παρεμποδίζεται η ικανότητα απομάκρυνσης της λέμφου. Αυτό έχει ως επακόλουθο τη συγκέντρωση υπερβολικής ποσότητας μεσοκυττάριου υγρού στο σημείο απόφραξης. Το αποτέλεσμα είναι η μεγάλη διόγκωση των ιστών και η εμφάνιση οίδηματος. Όταν το οίδημα προκληθεί από μολυσματικούς παράγοντες οδηγεί στην εμφάνιση μιας κατάστασης που ονομάζεται ελεφαντίαση [30].

3.3 Λεμφαδένες

Αποτελούν οργανωμένες αθροίσεις λεμφικού ιστού. Χρησιμεύουν στην παραγωγή των λεμφοκυττάρων, στο μηχανικό καθαρισμό της λέμφου από άχρηστες ουσίες και αλλεργιογόνους παράγοντες, πριν αυτή επιστρέψει στο κυκλοφορικό σύστημα. Οι λεμφαδένες είναι οργανωμένοι σε ομάδες και βρίσκονται στη βουβωνική χώρα, στο μεσοθωράκιο, στις μασχάλες, στον τράχηλο, στο μεσεντέριο και την πύελο.

Σε κάθε λεμφαδένα διακρίνουμε τα προσαγωγά και τα απαγωγά λεμφαγγεία.

- Με τα προσαγωγά λεμφαγγεία μεταφέρεται η λέμφος μέσα στο λεμφαδένα, όπου και φιλτράρονται τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού. Σε άλλο σημείο του λεμφαδένα εξουδετερώνονται τυχόν παθογόνοι μικροοργανισμοί με τη βοήθεια των λευκών αιμοσφαιρίων.
- Με τα απαγωγά λεμφαγγεία μεταφέρεται η φιλτραρισμένη λέμφος έξω από το λεμφαδένα ώστε να συνεχιστεί η πορεία επιστροφής της, στο κυκλοφορικό σύστημα [31].

Οι λεμφαδένες έχουν τρεις κύριες λειτουργίες

Προστατευτική λειτουργία: Χρησιμεύουν ως φίλτρα και απομακρύνουν, καρκινικά κύτταρα, παθογόνους μικροοργανισμούς και ξένα σώματα από τη λέμφο με φαγοκυττάρωση.

Ανοσοποιητική λειτουργία: Είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή λεμφοκυττάρων ενισχύοντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ρυθμιστική λειτουργία: Ελέγχουν τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών που βρίσκονται μέσα στη λέμφο καθώς και την ποσότητα του λεμφικού υγρού [32].

Οι λεμφαδένες αποτελούν την οδό μέσω της οποίας τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να πολλαπλασιαστούν και να εξαπλωθούν από την αρχική ανατομική θέση εντόπισης τους σε άλλα σημεία του σώματος υπό την μορφή μεταστατικών κύτταρων. Εάν προσβληθούν από κάποια νόσο (φλεγμονή, λοίμωξη, καρκίνο) μπορούν να διογκωθούν και να παρουσιαστεί η χαρακτηριστική λεμφαδενοπάθεια στον πάσχοντα ακόμη και με μεγάλες διαστάσεις (bulky) [31].

Σε περίπτωση χειρουργικής αφαίρεσης των λεμφαδένων ως σταδιοποίηση και θεραπεία σε καρκίνο μαστού, μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση του μεσοκυττάριου υγρού στην προσβεβλημένη περιοχή, λόγω αδυναμίας απομάκρυνσης της λέμφου και να δημιουργηθεί οίδημα το ονομαζόμενο Λεμφοίδημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ

Εισαγωγή

Αποτελεί μια προοδευτική επιδεινούμενη και χρόνια κατάσταση, δημιουργώντας αρνητικές επιπτώσεις στη σωματική και ψυχοκοινωνική υγεία των ασθενών. Εκδηλώνεται ως διόγκωση ενός ή περισσότερων μελών του σώματος. **(Εικόνα 6,7)** Προέρχεται από συγγενή δυσμορφία του λεμφικού συστήματος ή καταστροφή των λεμφαγγείων ή και των λεμφαδένων. Μπορεί να βελτιωθεί με την κατάλληλη αντιμετώπιση, αλλά πολλοί ασθενείς δε λαμβάνουν ικανοποιητική θεραπεία, διότι δεν γνωρίζουν που πρέπει να απευθυνθούν [2].



Εικόνα 6. Λεμφοίδημα κάτω άκρου

Ανατύπωση από: (<http://whichdisease.com/category/vascular-surgery/page/16/>)



Εικόνα 7. Λεμφοίδημα άνω άκρου

Ανατύπωση από: (<https://koggenland.nieuws.nl/nieuws/2108/lymfoedeem-groot-probleem-nee/>)

4.1 Ορισμοί

Λεμφοίδημα είναι:

- Χρόνια φλεγμονώδης λεμφοστατική πάθηση που δημιουργείται από τη μηχανική λειτουργική ανεπάρκεια του λεμφικού συστήματος. Μπορεί να επηρεάσει όλες τις περιοχές του σώματος όπως (πρόσωπο, τράχηλο, κορμό, άκρα και γεννητικά όργανα).
- Χρόνια προοδευτική κατάσταση στην οποία το λεμφικό φορτίο υπερβαίνει τις ικανότητες μεταφοράς και απομάκρυνσής του. Σύμφωνα με αυτό τον ορισμό κάθε περίπτωση οιδήματος μπορεί να είναι λεμφοίδημα. **(Glovitzki)**
- Κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την απουσία απορροής του διάμεσου υγρού και λέμφου από τους ιστούς. Η μειωμένη δυνατότητα μεταφοράς μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στη δημιουργία λέμφου και στη μεταφορά της. **(Olzewski)** [32]

- Συμβαίνει όταν η ικανότητα μεταφοράς του λεμφικού συστήματος μειώνεται και καταλήγει στη μη φυσιολογική συσσώρευση υγρού και πρωτεϊνών κυρίως στους υποδόριους ιστούς. Η εμφάνιση του μπορεί να είναι σταδιακή αλλά και αιφνίδια σε κάποιες περιπτώσεις [31].

Ως **επικρατέστερος ορισμός** θεωρείται αυτός της International Society of Lymphology (2003) ο οποίος αναφέρει:

«Το λεμφοίδημα είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης λέμφων καθώς και άλλων στοιχείων (π.χ. πρωτεϊνών), στο χώρο ανάμεσα στους ιστούς, εξαιτίας ανισοροπίας μεταξύ της παραγωγής και της μεταφοράς διάμεσου υγρού (συνήθως ανεπάρκεια χαμηλής απορροής)» [2].

4.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από λεμφοίδημα παγκοσμίως ανέρχεται σε 140-250 εκατομμύρια [33].

Στις Ηνωμένες Πολιτείες πλήττονται περίπου 3-5 εκατομμύρια Αμερικανοί. Σε ΗΠΑ και γενικότερα στις Δυτικές χώρες, το λεμφοίδημα εμφανίζεται συχνότερα ως επιπλοκή της λεμφαδενεκτομής για θεραπεία του καρκίνου. Εκτιμάται ότι 30-50% των ασθενών που υποβάλλονται σε λεμφαδενεκτομή συνεχίζουν να αναπτύσσουν λεμφοίδημα [34]. Στις δυτικές βιομηχανοποιημένες περιοχές ένα από τα πιο συνηθισμένα είδη λεμφοιδήματος που αναπτύσσεται μετά από θεραπεία καρκίνου του μαστού, είναι το δευτεροπαθές λεμφοίδημα. Όλοι οι επιβιώσαντες από καρκίνο μαστού κινδυνεύουν να αναπτύξουν λεμφοίδημα κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Τα ποσοστά επίπτωσης του λεμφοιδήματος μετά τη μαστεκτομή κυμαίνονται από 24% έως 49% [35]. Λεμφοίδημα αναπτύσσεται συνηθέστερα 1-5 χρόνια μετά την επέμβαση. Σε κάποιες περιπτώσεις εκδηλώνεται ακόμη και δεκαετίες μετεγχειρητικά [35]. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με καρκίνο μαστού, που υποβάλλονται σε χειρουργείο έχουν 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοιδήματος [36].

4.3 Παράγοντες κινδύνου

Δεν είναι σαφές ποιοί πραγματικά είναι οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος. Υπάρχουν πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες για να εμφανίσει ένα άτομο λεμφοίδημα, οι οποίοι μπορούν να καθορίσουν την εξέλιξη, τη σοβαρότητα και την τελική έκβασή του. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες για την ανίχνευση αυτών των παραγόντων, καθώς για το πώς αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να τροποποιηθούν ούτως ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες εκδήλωσης λεμφοιδήματος.

Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λεμφοιδήματος:

- Χειρουργείο με αφαίρεση των λεμφαδένων
- Δημιουργία ίνωσης μετά από ακτινοθεραπεία
- Καρκίνος σε προχωρημένο στάδιο
- Παχυσαρκία
- Συγγενής προδιάθεση
- Χρόνιες δερματικές παθήσεις και φλεγμονή
- Χημειοθεραπεία με ταξάνη [37]
- Εμφύτευση βηματοδότη
- Επίσκεψη σε ενδημικές περιοχές που πλήττονται από λεμφική φιλαρίαση
- Παρατεταμένη ακινητοποίηση του μέλους
- Θρομβοφλεβίτιδα και χρόνια φλεβική ανεπάρκεια και εκδήλωση μεταθρομβωτικού συνδρόμου[2]

Ειδικότερα:

Η παχυσαρκία εμποδίζει τη λεμφική ροή, η οποία οδηγεί στη συλλογή λεμφικού υγρού πλούσιου σε πρωτεΐνες στον υποδόριο ιστό. Αυτή η συσσώρευση συχνά οδηγεί σε λεμφοίδημα. Το λεμφοίδημα σχετίζεται με τη διαστολή των διαύλων ιστών και την ελαττωμένη οξυγόνωσή τους. Η περαιτέρω συσσώρευση υγρού οδηγεί σε ίνωση και χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση [4]. Η μειωμένη άσκηση και δραστηριότητα, συνέπεια της παχυσαρκίας, μπορεί να συμβάλει περαιτέρω στη δημιουργία λεμφοιδήματος [2].

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε επιβιώσαντες από καρκίνου μαστού, διαπιστώθηκε ότι εκείνοι οι οποίοι είχαν BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) μεγαλύτερο από 30 πριν τη θεραπεία, ήταν περίπου 3,6 φορές περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη λεμφοιδήματος, 6 ή περισσότερους μήνες μετά τη θεραπεία από εκείνους, των οποίων το BMI ήταν μικρότερο από 30 κατά τη στιγμή της θεραπείας. Το BMI είναι αυτό που σχετίζεται σαφώς με αυξημένο κίνδυνο για λεμφοίδημα. Οι μηχανισμοί δράσης για αυτούς τους παράγοντες κινδύνου δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί. Ωστόσο, η συλλογή υγρού και η στάση, μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση. Στην παχυσαρκία ο λιπώδης ιστός εκκρίνει περισσότερες κυττοκίνες που είναι προ-φλεγμονώδεις από τη φύση τους. Ως εκ τούτου, οι υποκείμενοι αυτοί φλεγμονώδεις μηχανισμοί θα πρέπει να θεωρηθούν δυνητικά πιθανοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λεμφοιδήματος [38].

4.4 Κατηγοριοποίηση

Το λεμφοίδημα διακρίνεται σε **πρωτοπαθές** και **δευτεροπαθές** ανάλογα με την αιτιολογία του.

4.4.1 Πρωτοπαθές λεμφοίδημα:

Το άτομο γεννιέται με γονίδια που προδιαθέτουν την εμφάνιση λεμφοιδήματος. Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα είναι μια σπάνια κατάσταση, αγνώστου αιτιολογίας και επηρεάζει 1 στους 6000 ανθρώπους των Ηνωμένων Πολιτειών [29]. Αναπτύσσεται επειδή απουσιάζουν οι λεμφαδένες ή και τα λεμφαγγεία, με αποτέλεσμα την ελλιπή λειτουργία παροχέτευσης του λεμφικού συστήματος [29]. Συνήθως εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της βρεφικής, της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας [39].

Αυτή η κατηγορία λεμφοιδήματος συνήθως εμφανίζεται στα κάτω άκρα, μπορεί όμως να επηρεάσει τα άνω άκρα όπως και άλλες περιοχές του σώματος. Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες παρά στους άντρες.

Αίτια:

Απλασία: απουσία ή ελλιπής ανάπτυξη των συλλεκτών λεμφαδένων.

Υποπλασία: ατελής ανάπτυξη των λεμφικών αγγείων. Ο αριθμός των συλλεκτών λεμφαδένων είναι μειωμένος και η διάμετρος των λεμφικών αγγείων είναι μικρότερη από το φυσιολογικό.

Υπερπλασία: Η διάμετρος των συλλεκτών λεμφαδένων είναι μεγαλύτερη από την κανονική σε αυτή τη δυσπλασία. Η διαστολή των συλλεκτών λεμφαδένων οδηγεί σε δυσλειτουργία του βαλβιδικού συστήματος, που συχνά οδηγεί σε λεμφική παλινδρόμηση.

Το πρωτοπαθές λεμφοίδημα διακρίνεται σε:

Συγγενές: εμφανίζεται κατά τη γέννηση ή εντός των δύο πρώτων χρόνων ζωής, είναι αμφοτερόπλευρο, οφείλεται στην κληρονομικότητα, και ονομάζεται νόσος Milroy.

Πρώιμο: εμφανίζεται στην εφηβεία και γενικότερα πριν την ηλικία των 35 ετών και είναι η πιο συνηθισμένη μορφή λεμφοιδήματος.

Όψιμο: είναι σχετικά σπάνιο και εμφανίζεται μετά την ηλικία των 35 ετών [32,33].

4.4.2 Δευτεροπαθές ή επίκτητο λεμφοίδημα:

Αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τύπο λεμφοιδήματος. Εκδηλώνεται ως διόγκωση και μπορεί να οφείλεται σε καταστροφή ή απόφραξη των λεμφαδένων ή των λεμφαγγείων, συνήθως μετά από τραυματισμό ή μετά από νόσο ή μετά από μια ιατρογενή διεργασία (πχ: χειρουργείο, ακτινοβολία) που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο λεμφικό σύστημα.

Μπορεί επίσης να οφείλεται σε χρόνια οίδημα λόγω φλεβικής ανεπάρκειας ή μεταθρομβωτικού συνδρόμου. Εμφανίζεται συνήθως στους λεμφαδένες κάτω από τον βραχίονα ή στη βουβωνική

κοιλότητα [29]. Η πιο συχνή εμφάνιση του είναι μετά από μαστεκτομή και μπορεί να εκδηλωθεί αμέσως μετά την επέμβαση ή πολύ αργότερα. Συνήθως εμφανίζεται τα 2-3 πρώτα μετεγχειρητικά έτη, αλλά έχει αναφερθεί ότι μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και 30 χρόνια μετά [40]. Τα αίτια του δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος αναγράφονται στον **Πίνακα 2** [2]

Πίνακας 2: Αίτια δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος

ΑΙΤΙΑ	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ
Τραύμα και καταστροφή ιστών	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Λεμφαδενεκτομή ✓ Ακτινοθεραπεία ✓ Προηγθέν Χειρουργείο κιστών/σαφηνεκτομή ✓ Έγκαυμα ✓ Μεγάλης έκτασης ουλή-τραύμα
Κακοήθης πάθηση	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Διηθητικό Καρκίνωμα ✓ Μετάσταση Σε Λεμφαδένες ✓ Πίεση Από Μεγάλους Όγκους ✓ Λέμφωμα
Φλεβική πάθηση	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Φλεβικά Έλκη ✓ Χρόνια Φλεβική Ανεπάρκεια ✓ Μεταθρομβωτικό Σύνδρομο
Μόλυνση	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Λεμφαδενίτιδα ✓ Κυτταρίτιδα/Ερυσίπελας ✓ Φιλαρίαση
Φλεγμονή	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Δερματίτιδα ✓ Ψωρίαση ✓ Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
Ακινησία	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Οίδημα ✓ Παράλυση

- Χειρουργική επέμβαση:

Το λεμφικό σύστημα μπορεί να επηρεαστεί άμεσα από τη χειρουργική επέμβαση ή να επηρεαστεί από τον περιβάλλοντα μετεγχειρητικό ουλώδη ιστό. Η συνηθέστερη μετεγχειρητική επιπλοκή είναι η εμφάνιση δευτεροπαθούς λεμφοιδήματος. Εκδηλώνεται μετά από χειρουργικές επεμβάσεις στις οποίες

αφαιρούνται λεμφαδένες, ή λεμφαγγεία όπως σε περιπτώσεις καρκίνου μαστού (ολική μαστεκτομή, απλή και τροποποιημένη μαστεκτομή (**Εικόνα 8**) με συνοδό μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό), ή αφαίρεση λεμφαδένων στην περιοχή της βουβωνικής χώρας και της πυέλου. Προκειμένου για ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συνήθως εμφανίζεται δευτεροπαθές λεμφοίδημα στο σύστοιχο άνω άκρο, ως μια από τις πιο δυσάρεστες και συνηθέστερες επιπλοκές της θεραπείας του καρκίνου του μαστού. Σπανιότερα όμως μπορεί να προσβάλει τον μαστό, την μασχάλη, τον θώρακα ή/και την ράχη.



Εικόνα 8. Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή με αφαίρεση των λεμφαδένων.

(Ανατύπωση από: <https://mastoskotsifopoulos.wordpress.com/2015/11/09/ μαστεκτομή>)

Η επίπτωση και σοβαρότητα του λεμφοιδήματος σχετίζεται με τον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα ανάπτυξης λεμφοιδήματος [41]. Στο 17% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βιοψία του φρουρού λεμφαδένα εμφανίστηκε κάποιου βαθμού λεμφοίδημα [42].

- Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία προκαλεί βλάβη στους ιστούς και ίνωση, η οποία δημιουργεί στένωση των λεμφικών αγγείων, με επακόλουθο την παρεμπόδιση της ροής του λεμφικού υγρού. Λόγω της δημιουργίας ίνωσης, στενεύουν η κυτταρική μεμβράνη και οι αυλοί των λεμφαγγείων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοίδημα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος που εκτίθεται σε ακτινοβολία. Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, στη βουβωνική χώρα, ή στον τράχηλο, είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφοιδήματος.

Γυναίκες με καρκίνο του μαστού οι οποίες εκτός από την επέμβαση, υποβλήθηκαν σε επικουρική ακτινοβολία της σύστοιχης μασχαλιαίας χώρας, ανέπτυξαν λεμφοίδημα σε ποσοστό 44% σε σχέση με το ποσοστό 17% εκείνων των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν μόνο χειρουργικά [38].

- Μόλυνση

Μια μόλυνση που έχει εξαπλωθεί στους λεμφαδένες μπορεί να εμποδίσει τη διέλευση του λεμφικού υγρού μέσω των λεμφαδένων και να οδηγήσει σε συσσώρευση λέμφου. Μπορεί επίσης να προκαλέσει

βλάβες στα λεμφικά αγγεία, με αποτέλεσμα να επηρεαστεί η λειτουργία του λεμφικού συστήματος και αυτό να οδηγήσει στην εμφάνιση λεμφοιδήματος [29].

- Όγκος

Όγκοι που έχουν επεκταθεί σε μια περιοχή του λεμφικού συστήματος, μπορούν να φράξουν ή να παρεμποδίσουν τη λεμφική ροή κι αυτό να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία λεμφοιδήματος [29].

- Λεμφική φιλαρίαση

Είναι μια παρασιτική μόλυνση που μεταδίδεται με τα κουνούπια. Εμφανίζεται στην Μαλαισία, Ινδία, Ινδονησία, Παπούα - Ν. Γουινέα. Συμβαίνει συνήθως στην παιδική ηλικία. Τα παράσιτα προκαλούν καταστροφή του λεμφικού συστήματος προκαλώντας λεμφοίδημα [2].

Η λεμφική φιλαρίαση αποτελεί τη βασική αιτία λεμφοιδήματος παγκοσμίως. Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ-WHO) 1,3 δισεκατομμύρια άτομα βρίσκονται σε κίνδυνο από τη νόσο και πάνω από 10 εκατομμύρια άνθρωποι πλήττονται σήμερα με περίπου 40 εκατομμύρια άτομα να παραμορφώνονται από το λεμφοίδημα και να πάσχουν από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και άλλες δευτερογενείς καταστάσεις [32].

4.5 Κλινική εικόνα

Το κύριο χαρακτηριστικό του λεμφοιδήματος είναι η διόγκωση, η οποία μπορεί να είναι εντοπισμένη σε συγκεκριμένο σημείο του μέλους, ή να είναι γενικευμένη.

Στα αρχικά στάδια το οίδημα αφήνει εντύπωμα μετά από πίεση με το δάκτυλο του εξεταστή, κάτι που δεν συμβαίνει στα προχωρημένα στάδια.

Επίσης μπορεί να εμφανιστεί πόνος, ερυθρότητα, ευαισθησία, αλλαγή στην όψη του δέρματος, μειωμένο εύρος κίνησης ή φλεγμονή και λοίμωξη στο προσβεβλημένο μέλος. Σε προχωρημένο στάδιο το οίδημα μπορεί να επιπλακεί με έκζεμα, ίνωση δέρματος, κυτταρίτιδα, ερυσίπελα και ελεφαντίαση [43]. **(Εικόνα 9)**



Εικόνα 9. Ελεφαντίαση

(Ανατύπωση από: el.wikipedia.org ελεφαντίαση)

Συνέπεια όλων των ανωτέρω, καθώς και του γεγονότος ότι το λεμφοίδημα είναι μια κατάσταση που δεν θεραπεύεται, είναι και η δημιουργία ψυχολογικών επιπτώσεων στην υγεία των ασθενών,

επιρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής τους. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, διαταραχή της εικόνας του σώματος και προβλήματα στις διαπροσωπικές και τις σεξουαλικές σχέσεις τους [44].

4.6 Διάγνωση

Η κλινική εξέταση και τα αντικειμενικά ευρήματα είναι απαραίτητα για τη διαφορική διάγνωση του λεμφοιδήματος, από το οίδημα χρόνιας φλεβικής νόσου, λιποδυστροφία και λιποίδημα.

Η διάγνωση του λεμφοιδήματος και η μελέτη των αιτιών του, πραγματοποιείται με ειδικές εξετάσεις όπως είναι:

- Υπερηχογράφημα
- Έγχρωμο Doppler υπερηχογράφημα
- Λεμφοσπινθηρογράφημα
- Μικρο –ραδιοϊσοτοπική Λεμφογραφία
- Αξονική Τομογραφία
- Μαγνητική Τομογραφία
- Έλεγχος για αντιγόνα κατά της φιλαρίας
- Γενικές εξετάσεις αίματος και ούρων
- Μέτρηση ολικών πρωτεϊνών και λευκοματίνης.

Σύμφωνα με την Διεθνή Κοινότητα Λεμφολογίας, η σοβαρότητα του λεμφοιδήματος ταξινομείται σε:

- **Ήπιο:** όταν η αύξηση του όγκου του προσβεβλημένου μέλους σε σχέση με το υγιές είναι $< 20\%$
- **Μέτριο:** όταν η αύξηση του όγκου του προσβεβλημένου μέλους σε σχέση με το υγιές είναι $20-40\%$
- **Σοβαρό:** όταν η αύξηση του όγκου του προσβεβλημένου μέλους σε σχέση με το υγιές είναι $>40\%$ [2]

4.7 Εκτίμηση του οιδήματος

Η εκτίμηση του οιδήματος περιλαμβάνει την έκταση του οιδήματος, τη διάρκεια, την εντόπιση και το βαθμό παραμόρφωσης. Η εκτίμηση γίνεται με:

- Μέτρηση της περιφέρειας του μέλους σε συγκεκριμένα σημεία με μεζούρα και σύγκριση της πάσχουσας με την υγιή πλευρά.

- Μέτρηση του όγκου του μέλους σε διαφορετικά σημεία. Σε μονόπλευρο οίδημα, γίνεται μέτρηση του υγιούς και του πάσχοντος μέλους. Η διαφορά εκφράζεται σε χιλιοστόλιτρα (ml) ή ως ποσοστό (%).
- Μέτρηση του συνολικού όγκου του μέλους με τη μέθοδο εκτόπισης νερού. Η μέθοδος στηρίζεται στην αρχή ότι ένα αντικείμενο μετατοπίζει νερό ίσο με τον όγκο του.
- Μέτρηση με ειδικές συσκευές (Perometer). Γίνεται μέτρηση του περιγράμματος τους μέλους, χρησιμοποιώντας υπέρυθρες ακτίνες φωτός [2].

4.8 Θεραπεία

Επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία ή μόνιμη θεραπεία για το λεμφοίδημα, το οποίο παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις. Η θεραπεία του μπορεί να είναι συντηρητική ή χειρουργική.

Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει: λεμφικό μασάζ (παροχέτευση του λεμφικού υγρού), ανύψωση του πάσχοντος μέλους, χρήση συσκευών με αεροθαλάμους συμπίεσης (lymph press), περίδεση με ειδικούς ελαστικούς επιδέσμους και τοποθέτηση γαντιών ή καλτσών.

Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι αμφισβητούμενη με επεμβάσεις λεμφο-φλεβικών παρακάμψεων που έχει ως στόχο την ελάττωση του όγκου των άκρων. Μια ελπιδοφόρα θεραπευτική μέθοδος που η εφαρμογή της μπορεί να αποκαταστήσει τη λεμφική κυκλοφορία, αποτελεί η μεταμόσχευση αυτόλογων λεμφαδένων από τις υγιείς, στις πάσχουσες περιοχές [43].

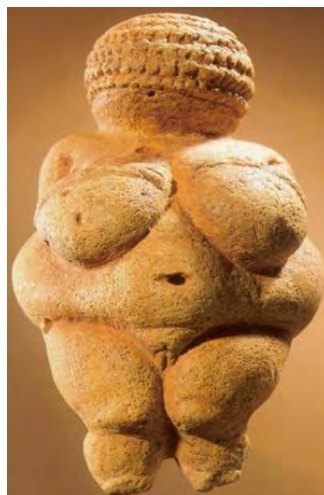
Η έγκυρη διάγνωση και η κατάλληλη θεραπεία, είναι ζωτικής σημασίας στην πρόληψη της επιδείνωσης και στην βελτίωση των ήδη υπαρχόντων συμπτωμάτων [45].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Εισαγωγή

Ο πατέρας της Ιατρικής, Ιπποκράτης, τον 5ο αιώνα π.χ. παρατήρησε την αυξημένη θνησιμότητα των παχύσαρκων. Στους Αφορισμούς του αναφέρει, ότι «ο αιφνίδιος θάνατος είναι πιο συνηθισμένος στα παχύσαρκα άτομα απ' ότι στα αδύνατα» όπως επίσης, ότι «η παχυσαρκία προκαλεί γυναικεία στειρότητα, λόγω του ότι οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν ακανόνιστης συχνότητας έμμηνο ρύση». Ο Γαληνός, δε ιατρός των Ρωμαϊκών χρόνων, για πρώτη φορά κατέταξε την παχυσαρκία σε δύο κατηγορίες: «μέτρια (moderate) και υπερβολική (immoderate)», με την πρώτη να θεωρείται φυσιολογική και η δεύτερη νοσογόνος [46].

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία, ορίζονται «ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την υγεία του ανθρώπου» [47]. (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Η Αφροδίτη του Willendorf. Αγαλματίδιο παχύσαρκης θεότητας 24.000-22.000 π.χ

(Ανατύπωση από: http://www.paxysarkia.net/obesity_surg_history.htm)

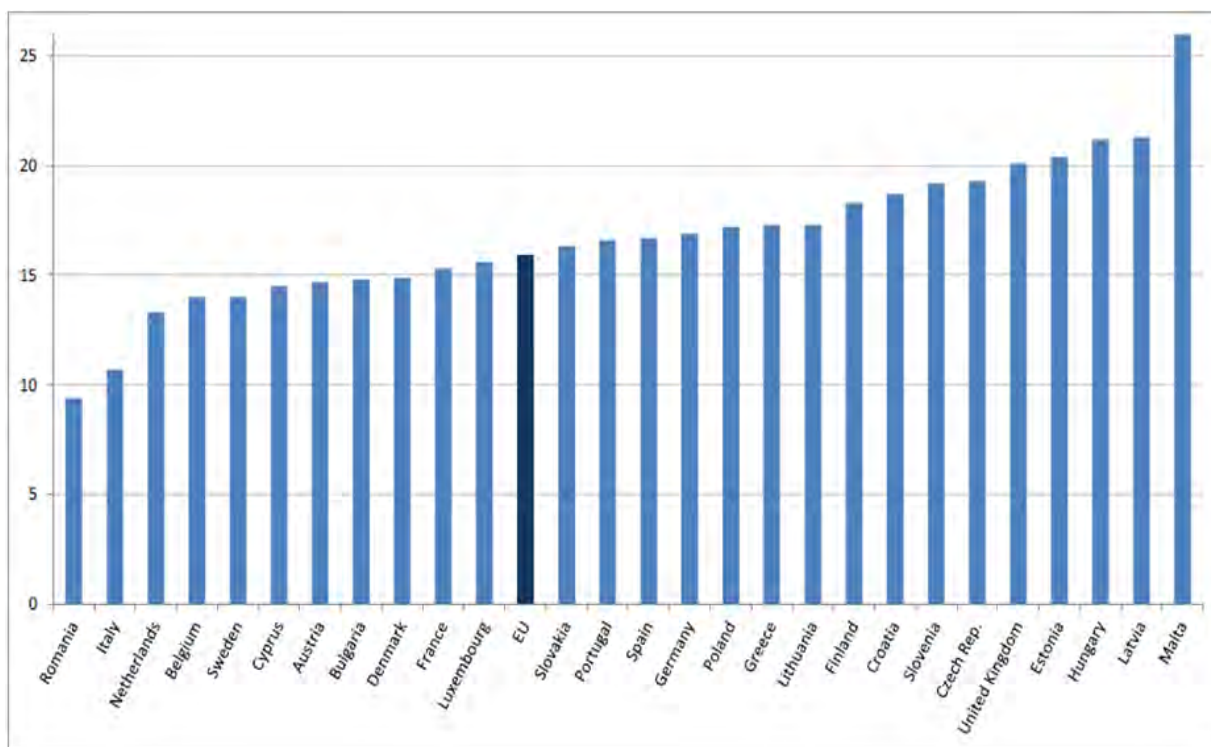
5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο ΠΟΥ χαρακτηρίζει την παχυσαρκία ως παγκόσμια επιδημία. Η παγκόσμια επικράτηση της παχυσαρκίας σχεδόν τριπλασιάστηκε μεταξύ των ετών 1975 και 2016. Το 2016, περισσότερο από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες, ηλικίας 18 ετών και άνω, ήταν υπέρβαροι. Από αυτά τα 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Γενικά το 39% των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι και το 13% περίπου του ενήλικου πληθυσμού στον κόσμο ήταν παχύσαρκοι [47].

Το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε χώρες όπου το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία προκαλούν μεγαλύτερο αριθμό θανάτων σε σχέση με τους πληθυσμούς που υποσιτίζονται

[47,48]. Τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας συγκεντρώνονται στα νησιά του Ειρηνικού ειδικότερα στο Ναουρού όπου το 79% των ενηλίκων καταγράφηκαν ως παχύσαρκοι. Τα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας καταγράφηκαν στην Ασία, όπου η Ινδία καταγράφει ποσοστό παχυσαρκίας μόλις 0.5%.

Το 2014 στις ΗΠΑ 154,7 εκατομμύρια ενήλικες 20 ετών και άνω, (τα δύο τρίτα των ενηλίκων) ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($BMI \geq 25,0 \text{ Kg} / \text{m}^2$ και άνω) εκ των οποίων τα 79,9 εκατομμύρια ήταν άνδρες και τα 74,8 εκατομμύρια γυναίκες. Από αυτούς τα 78,4 εκατομμύρια (το ένα τρίτο των ενηλίκων των ΗΠΑ) ήταν παχύσαρκοι ($BMI \geq 30,0 \text{ Kg} / \text{m}^2$ και άνω) εκ των οποίων τα 36,8 εκατομμύρια ήταν άνδρες και τα 41,6 εκατομμύρια γυναίκες [49]. Στη Μέση Ανατολή τα ποσοστά παχυσαρκίας είναι υψηλά σε πολλές χώρες, αλλά υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα. Στην Αφρική τα ποσοστά παχυσαρκίας είναι διαφορετικά και σχετίζονται με το στάδιο μετάβασης κάθε χώρας [50]. Στις χώρες της Ευρώπης, το 2014, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, το 51,6 % των ενηλίκων άνω των 18 ετών ήταν υπέρβαροι και το 15.9 % παχύσαρκοι, δηλαδή 1 στους 6 ενήλικες ήταν υπέρβαροι. Οι χώρες με τα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας είναι η Ρουμανία και η Ιταλία και ακολουθούν η Ολλανδία, το Βέλγιο και η Σουηδία. Αντίθετα, στις πρώτες θέσεις είναι η Μάλτα, η Λετονία, η Ουγγαρία και το Ηνωμένο Βασίλειο [51]. (Γράφημα 3)



Γράφημα 3: Ποσοστό παχυσαρκίας μεταξύ του πληθυσμού ηλικίας 18 ετών και άνω στα κράτη μέλη της ΕΕ 2014 (%)
Ανατύπωση από: (ec.europa.eu/eurostat/documents/... Almost 1 adult in 6 in the EU is considered obese - Europa EU). Δεν συμπεριλαμβάνεται η Ιρλανδία

Η Ελλάδα κατέχει την 27^η θέση στην παγκόσμια κατάταξη παχυσαρκίας [52] και την 11^η στην Ευρώπη.

Σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που έγινε στην Ελλάδα, σε ότι αφορά την παχυσαρκία, ο συνολικός επιπολασμός ήταν 22.5% ενώ το 35,2 % του πληθυσμού ήταν υπέρβαροι. Σημαντικοί παράγοντες παχυσαρκίας είναι το μορφωτικό επίπεδο και η ηλικία. Όσο υψηλότερο ήταν το μορφωτικό επίπεδο, τόσο χαμηλότερο ήταν το ποσοστό παχυσαρκίας ενώ αντίθετα όσο αυξάνει η ηλικία, τόσο αυξάνεται και το ποσοστό παχυσαρκίας. Τα ποσοστά της παχυσαρκίας και του υπερβολικού βάρους στους άνδρες είναι παρόμοια σε όλες σχεδόν τις ηλικιακές ομάδες, ενώ στις γυναίκες αυξάνονται προοδευτικά με την ηλικία. Η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν συχνότερη στις γυναίκες από τους άνδρες, ειδικά μετά την ηλικία των 50 ετών [53].

5.2 Αίτια παχυσαρκίας

Η βασική αιτία του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας είναι η ενεργειακή ανισορροπία που υπάρχει μεταξύ των θερμίδων που καταναλώνονται μέσω της τροφής και των θερμίδων που δαπανώνται. Πιο συγκεκριμένα, όταν η ενεργειακή πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή κατανάλωση (θετικό ισοζύγιο ενέργειας), για μεγάλα χρονικά διαστήματα, τότε παρατηρείται αύξηση του σωματικού λίπους και εμφάνιση παχυσαρκίας [54].

Άλλα αίτια παχυσαρκίας

- **Γενετικά αίτια**

α) μονογονιδιακή παχυσαρκία. Οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου. Αυτοί οι πολυμορφισμοί προκαλούν παχυσαρκία λόγω αυξημένης πρόσληψης τροφής. Οι ασθενείς, εκδηλώνουν ποικιλία φαινοτύπων με εμφάνιση της παχυσαρκίας από την παιδική ηλικία και συχνές αναπτυξιακές και ενδοκρινολογικές ανωμαλίες καθώς και διαταραχές της συμπεριφοράς. Επίσης, μεταλλάξεις σε γονίδια που συμμετέχουν στο μονοπάτι λεπτίνης/μελανοκορτίνης αναγνωρίστηκαν ως αίτια για την παχυσαρκία, αφού κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την όρεξη [55].

β) παχυσαρκία που οφείλεται σε Γενετικά Σύνδρομα. Οι ασθενείς εκτός από το υπερβολικό βάρος, εμφανίζουν νοητική υστέρηση, δυσμορφίες και συγκεκριμένες αναπτυξιακές διαταραχές οργάνων.

Τα γενετικά σύνδρομα είναι τα εξής: α) Prader-Willi, β) Bardet-Biedl, γ) Alström, δ) Cohen, ε) Συγγενής ανεπάρκεια λεπτίνης και ζ) Συγγενής ανεπάρκεια υποδοχέα λεπτίνης [50].

γ) κοινή παχυσαρκία, (πολυπαραγοντική νόσος). Είναι η πιο συνηθισμένη μορφή παχυσαρκίας, που αφορά στην πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων και εμφανίζεται όταν το γενετικό προφίλ τους επηρεάζεται από ένα περιβάλλον όπου, ενώ αυξάνεται η προσλαμβανόμενη ενέργεια μειώνεται η ενεργειακή δαπάνη εξαιτίας της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας [55].

Στη σύγχρονη κοινωνία ο μέσος πολίτης καταναλώνει τυποποιημένα εύγευστα τρόφιμα πλούσια σε λίπος και ζάχαρη, καθώς και μεγάλες ποσότητες υδατανθράκων, αναψυκτικών και

επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος. Η κατανάλωση δε, φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής άλεσης είναι χαμηλή [56].

- **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος**

Υποθυρεοειδισμός: Στον υποθυρεοειδισμό μπορεί να υπάρξει μικρή αύξηση σωματικού βάρους, λόγω της ελάττωσης του μεταβολικού ρυθμού, που προκαλεί η χαμηλή δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένος.

Σύνδρομο Cushing. Οι ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα κορτιζόλης, στο αίμα και αυξημένη όρεξη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση παχυσαρκίας, η οποία είναι κυρίως κοιλιακή, αλλά και κεντρικού τύπου, ενώ τα άκρα τους είναι συνήθως αδύνατα. Μπορεί να υπάρχει εναπόθεση λίπους και στο πρόσωπο (πανσεληνοειδές προσωπίδιο) ή στον τράχηλο.

Παιδιά με σύνδρομο Cushing εμφανίζουν γενικευμένη παχυσαρκία και ελλιπή ανάπτυξη σε ύψος.

Όγκοι. Μερικοί όγκοι, όπως το κρανιοφαρυγγίωμα, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή παχυσαρκία επειδή οι όγκοι αναπτύσσονται κοντά σε μέρη του εγκεφάλου που ελέγχουν την όρεξη [50].

Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών: Η παχυσαρκία είναι πολύ συχνή στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Στην πραγματικότητα, το 30-50% των ασθενών με πολυκυστικές ωοθήκες είναι σε κάποιο βαθμό υπέρβαρο. Δεν έχει ακριβώς, διευκρινισθεί η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης που συνυπάρχουν σε αυτό το σύνδρομο, φαίνεται ότι αποτελούν το αίτιο για την εμφάνιση της παχυσαρκίας [57].

- **Ψυχολογικοί παράγοντες**

Υπάρχει μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και παχυσαρκίας. Η κατάθλιψη φάνηκε να είναι προγνωστική για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και η παχυσαρκία να αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο [58].

- **Φαρμακευτική Αγωγή**

Φάρμακα όπως τα αντιψυχωτικά (κλοζαπίνη, ρισπεριδόνη), τα αντικαταθλιπτικά (σιταλοπράμη, μιρταζαπίνη), τα αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη), ορμονικά σκευάσματα (ορισμένα αντισυλληπτικά δισκία και προγεστερόνη), η ινσουλίνη και τα αντιδιαβητικά δισκία (χλωροπροπαμίδη, γλιβενκλαμίδη) μπορούν να προκαλέσουν αύξηση βάρους και να οδηγήσουν σε παχυσαρκία.

5.3 Ταξινόμηση παχυσαρκίας

Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής της διακρίνεται σε πρώιμη (παιδική και εφηβική) η οποία αν δεν αντιμετωπιστεί γίνεται όψιμη των ενηλίκων.

Ανάλογα με την κατανομή λίπους διακρίνεται σε:

- **Κεντρική** (σπλαχνική, ανδρικού τύπου παχυσαρκία) όπου η εναπόθεση λίπους εντοπίζεται στο άνω τμήμα του σώματος. Χαρακτηρίζεται ως νοσογόνος παχυσαρκία λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας. (Εικόνα 11)
- **Περιφερική παχυσαρκία** (υποδόρια γυναικείου τύπου) με εναπόθεση λίπους σε όλο το σώμα και κυρίως σε γλουτούς και μηρούς [59].
- **Συνδυασμός κεντρικής και περιφερικής παχυσαρκίας**



Εικόνα 11. Τύποι παχυσαρκίας. Ανδροειδής και γυναικοειδής

Ανατύπωση από: (<http://slideplayer.gr/slide/2897515/>)

5.4 Διαγνωστική προσέγγιση της παχυσαρκίας

Για την ταξινόμηση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε ενήλικες, χρησιμοποιείται ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) που είναι ένας κοινά αποδεκτός και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης βάρους προς ύψος. Ορίζεται ως το βάρος ενός ατόμου σε χιλιόγραμμα, διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα (kg / m^2). (Πίνακας 3)

Πίνακας 3. Ταξινόμηση παχυσαρκίας με βάση το ΔΜΣ (Kg/m^2)

(Ανατύπωση από: www.WHO.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/updateJune2016)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	BMI (Kg/m^2)
Αδύνατος (ισχνός)	<18,5
Φυσιολογικό βάρος	18,5-24,9
Υπέρβαρος	25-29,9
Παχύσαρκος τύπου I	30-34,9
Παχύσαρκος τύπου II	35,0-39,9
Νοσογόνος Παχυσαρκία	>40

Το BMI δεν εφαρμόζεται σε αθλητές, εγκύους και άτομα σε ανάπτυξη λόγω της διαφορετικής σύστασης σώματος [47,48].

Για την μέτρηση του σπλαχνικού λίπους χρησιμοποιείται:

α) η περίμετρος μέσης (cm)

β) ο λόγος των περιμέτρων της μέσης προς ισχία (WHR, waist/ hipratio) [60] **(Πίνακας 4)**

Πίνακας 4. Αντιστοιχίες BMI, περιμέτρου μέσης και λόγου μέσης /ισχία (WHR)

(Ανατύπωση από:International Textbook of Obesity. Edited by Per Bjorntorp.2001)

Άνδρες	Μέση (cm)	WHR
BMI≥25	≥94	≥0.95
BMI≥30	≥102	≥0.95-1.00
Γυναίκες	Μέση (cm)	WHR
BMI≥25	≥80	≥0.80
BMI≥30	≥88	≥0.80-0.85

Όταν ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 1 για τους άνδρες και μεγαλύτερος από 0,8 για τις γυναίκες, είναι απαραίτητο να αντιμετωπιστεί δυναμικά ακόμη και μια μέτρια μορφή παχυσαρκίας. Είναι πολύ σημαντικό να επιτευχθεί απώλεια βάρους σε κάποιον που έχει αυξημένο λίπος στην κοιλιακή χώρα (ανδρικού τύπου παχυσαρκία), από κάποιον που έχει περισσότερο συσσωρευμένο λίπος στην περιοχή των μηρών (γυναικείου τύπου παχυσαρκία) και δεν εμφανίζει κάποιο πρόβλημα υγείας [59].

5.5 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο σύμφωνα με τον ορισμό του Εθνικού Αμερικανικού Εκπαιδευτικού Προγράμματος Χοληστερόλης (American National Cholesterol Education Program-ATP-III), **(Πίνακας 5)** προϋποθέτει να υπάρχουν ταυτόχρονα τρία βασικά κριτήρια συμπεριλαμβανομένης και της κοιλιακής παχυσαρκίας για τη διάγνωση του συνδρόμου.

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα [61].

Πίνακας 5. Κλινική Ταυτοποίηση του μεταβολικού συνδρόμου (ATP-III)
(Ανατύπωση από: Μιχάλης Χουρδάκης, Δημήτριος Κούβελας «Αρχές Κλινικής Διατροφής»)

Κριτήριο	Διαγνωστική Τιμή
Κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης)	
Άνδρες	>102 cm
Γυναίκες	>88 cm
Τριγλυκερίδια	150 mg/dl (1,7 mmol/l)
HDL χοληστερόλη	
Άνδρες	< 40 mg/dl (1,04 mmol/l)
Γυναίκες	< 50 mg/dl (1,3 mmol/l)
Αρτηριακή πίεση	> 130/85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	> 110mg/dl 6,2 mmol/l

Πρέπει να εμφανίζονται τουλάχιστον τρία κριτήρια συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής παχυσαρκίας.

5.6 Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην υγεία

Η παχυσαρκία επηρεάζει όλα τα όργανα ή τους ιστούς του σώματος και είναι σαφώς συνδεδεμένη με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι κυριότερες διαταραχές που συνδέονται με την παχυσαρκία είναι:

- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Νεφρικές παθήσεις (κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας)
- Αρτηριακή υπέρταση
- Χολολιθίαση
- Καρδιαγγειακές Παθήσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος).
- Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (**Εικόνα 12**)
- Ορισμένες μορφές Καρκίνου (π.χ. μαστού, παχέος εντέρου και ενδομητρίου)
- Ψυχολογικές διαταραχές (κατάθλιψη, κοινωνική απομόνωση)
- Εκφυλιστική οστεοαρθροπάθεια
- Λεμφοίδημα [4]
- Μειωμένη γονιμότητα (πολυκυστικές ωοθήκες, αμηνόρροια, στειρότητα)
- Αυξημένος περιεγχειρητικός κίνδυνος [62]

Οι περισσότερες από τις παραπάνω διαταραχές είναι αναστρέψιμες, αρκεί να υιοθετηθεί ένας υγιεινός τρόπος ζωής και να επιτευχθεί απώλεια βάρους.



Εικόνα 12. Επιπτώσεις της παχυσαρκίας

(Ανατύπωση από: <https://www.stamou-surgery.gr/χειρουργική-παχυσαρκίας/>)

5.7 Θεραπεία της παχυσαρκίας

Η Θεραπεία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει:

- Διαιτητική αντιμετώπιση
- Τροποποίηση φυσικής δραστηριότητας
- Ψυχοθεραπεία
- Φαρμακευτική Αγωγή
- Χειρουργική αντιμετώπιση

5.7.1 Διαιτητική αντιμετώπιση

Εφαρμογή ενός ισορροπημένου υποθερμιδικού διαιτολογίου το οποίο να περιλαμβάνει: 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 30% λίπος ημερησίως. Το λίπος που προσλαμβάνεται από τις τροφές θα πρέπει να αποτελείται από 10% κορεσμένα, 10% πολυακόρεστα και 10% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ένα θερμιδικό έλλειμμα 500 - 1.000 θερμίδων ημερησίως οδηγεί στην απώλεια 500 gr -1Kg εβδομαδιαίως. Ο ρυθμός απώλειας του σωματικού βάρους δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 4Kg το μήνα [62]. Υποθερμιδικές δίαιτες θερμιδικής αξίας κάτω του βασικού μεταβολισμού, προκαλούν σημαντική απώλεια μυϊκού ιστού. Οι υποθερμιδικές δίαιτες, επίσης, δεν πρέπει να είναι κάτω από 1200 Kcal για τις γυναίκες και 1400Kcal για τους άνδρες την ημέρα, διότι η ελαττωμένη πρόσληψη θερμίδων μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία απώλεια βάρους, με προσωρινό όμως αποτέλεσμα και στη συνέχεια ταχεία επανάκτηση του σωματικού βάρους.

Το διαιτολόγιο θα πρέπει να είναι εξατομικευμένο λαμβάνοντας υπόψη το βασικό μεταβολισμό, το ύψος, το σωματικό βάρος, την ηλικία, τις διατροφικές προτιμήσεις και συνήθειες του ατόμου και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας [59].

Τα τρόφιμα που καταναλώνονται θα πρέπει να βασίζονται στην πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής.

(Εικόνα 13)



Εικόνα 13. Πυραμίδα της διατροφής

(Ανατύπωση από: https://therapeftis.blogspot.gr/2017/01/blog-post_19.html)

Η τυπική μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (ελαιόλαδο), φρούτων και λαχανικών, φυτικές πρωτεΐνες, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (κόκκινο κρασί) και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος [63].

Η κατανομή των γευμάτων πρέπει να περιλαμβάνει μικρά και συχνά γεύματα. Επίσης απαιτείται καθημερινή σωματική άσκηση.

5.7.2 Τροποποίηση φυσικής δραστηριότητας

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ για την αποφυγή πρόσληψης βάρους συστήνεται 45-60 λεπτά σωματικής άσκησης την ημέρα και 60-90 λεπτά για τη διατήρηση της απώλειας βάρους [56].

Οι παρεμβάσεις απώλειας βάρους που περιλαμβάνουν τη διατροφή και τη σωματική άσκηση οδηγούν συνήθως σε απώλεια βάρους 8-10% εντός 6-12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Η σωματική άσκηση αποτελεί βασική συνιστώσα αυτών των παρεμβάσεων για διάφορους λόγους. Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την άσκηση σε συνδυασμό με ένα ισορροπημένο πρόγραμμα διατροφής, είναι κατά μέσο όρο περίπου 1-3 κιλά [64].

Τα προγράμματα άσκησης δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά στις γυναίκες όπως είναι στους άνδρες. Πιθανόν αυτό να οφείλεται στα επίπεδα ορμονών του κάθε φύλου.

Η αποτελεσματικότερη άσκηση για την απώλεια και διατήρηση του βάρους είναι η αερόβια άσκηση (γρήγορο βάδισμα, ποδηλασία). Η άσκηση με αντιστάσεις (βάρη) παρόλο που βοηθά στη διατήρηση

της μυϊκής μάζας, δεν έχει τα ίδια οφέλη με την αερόβια άσκηση όσον αφορά την απώλεια και τη διατήρηση του βάρους [56].

5.7.3 Ψυχοθεραπεία

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια διαταραχή και είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης γενετικών, περιβαλλοντικών, νευρο-ενδοκρινολογικών, ψυχοκοινωνικών και συμπεριφορικών παραγόντων. Υπάρχουν διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας, ανάλογα με τη σοβαρότητα της και συνιστάται μια πολυδιάστατη προσέγγιση συμπεριλαμβανομένων και των ψυχολογικών προβλημάτων, ανεξάρτητα από το επίπεδο της παχυσαρκίας. **Η γνωστική-συμπεριφορική θεραπεία** βοηθά με την αυτο-παρακολούθηση, την αλλαγή του τρόπου ζωής, τον καθορισμό στόχων και την αναπροσαρμογή των αρνητικών και αυτοκαταστροφικών σκέψεων, των παχύσαρκων ατόμων.

Η ψυχοδυναμική ψυχοθεραπεία βοηθάει στις εσωτερικές συγκρούσεις του ατόμου σχετικά με το υπερβολικό βάρος, την εικόνα του σώματος, τη σχέση του με τα τρόφιμα τα λανθασμένα πρότυπα λήψης τροφής και την διαχείριση του στρεσογόνου που μπορεί το παχύσαρκο άτομο να βιώνει. Καμία από τις δύο προσεγγίσεις δεν είναι ιδιαίτερος αποτελεσματική από μόνη της. Και οι δύο μπορεί να χρειαστεί να συνεχιστούν επ' αόριστον για να αποφευχθεί η ανάκτηση του σωματικού βάρους. Η ψυχολογική παρέμβαση πριν και κατά τη διάρκεια της δύσκολης διαδικασίας της δίαιτας, καθώς και πριν και μετά από μια βαρϊατρική χειρουργική επέμβαση, είναι απαραίτητη για ορισμένους ευάλωτους ασθενείς. Δεδομένου ότι οι ψυχολογικοί παράγοντες δεν είναι ούτε πρωταρχικής αιτιολογίας, ούτε αυτοί που κυριαρχούν στην παχυσαρκία, ο επαγγελματίας ψυχικής υγείας διαδραματίζει έναν σημαντικό, αν και επικουρικό ρόλο στη θεραπεία των παχύσαρκων ασθενών [65].

5.7.4 Φαρμακευτική Αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή εφαρμόζεται:

- Σε άτομα με BMI μεγαλύτερο από 30 τα οποία μετά από 6 μήνες εφαρμογής δίαιτας και άσκησης δεν είχαν την αναμενόμενη απώλεια βάρους, (10% του αρχικού τους βάρους).
- Σε άτομα με BMI μεταξύ 27-29.9 με συνοδά νοσήματα όπως Σακχαρώδης διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση.

Φάρμακα- αναστολείς της εντερικής απορρόφησης λίπους

Ορλιστάτη

Δρα στο έντερο αναστέλλοντας τη δράση των γαστρικών λιπασών. Αποτρέπει τη διάσπαση του λίπους της διατροφής σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλες. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η απορρόφηση του λίπους και αυξάνεται η απέκκριση του με τα κόπρανα.

Φάρμακα που δρουν στην **καταστολή της όρεξης**, αύξηση του κορεσμού, ή αύξηση θερμογένεσης, κυρίως μέσω της τροποποίησης νευροδιαβίβασης του κεντρικού νευρικού συστήματος

Σιμπουτραμίνη

Αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης. Ελαττώνει την όρεξη, μειώνει το σπλαχνικό λίπος. Αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 2010 λόγω πρόκλησης εγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων.

ΡΙΜΟΝΑΜΠΑΤΗ

Δρα στο σύστημα των ενδοκανναβινοειδών . Αναστέλλει την ικανοποίηση που προκύπτει μετά από την κατανάλωση τροφής, με αποτέλεσμα τη γρηγορότερη αίσθηση κορεσμού και τη μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής.

Αποσύρθηκε από την κυκλοφορία το 2009 λόγω αύξησης του κινδύνου αυτοκτονιών.

Άλλες φαρμακευτικές ουσίες είναι η λορκασερίνη και η τοπιραμάτη [66].

5.7.5 Χειρουργική αντιμετώπιση

Βαριϊατρική χειρουργική: αποτελεί ένα σύνολο χειρουργικών επεμβάσεων, που διενεργούνται με σκοπό τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας. Θεωρείται η πιο αποτελεσματική θεραπεία [69].

Μεταβολική χειρουργική: πολλές μελέτες δείχνουν πως οι βαριϊατρικές επεμβάσεις αλλάζουν το μεταβολικό προφίλ των ασθενών ελέγχοντας μεταβολικά νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Η χειρουργικά επαγόμενη απώλεια βάρους αναμένεται να βελτιώσει τη μεταβολική διαταραχή [67].

5.7.6 Ενδείξεις βαριϊατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης

Η εφαρμογή της βαριϊατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης σε ενήλικες, ηλικίας 18 έως 60 ετών, πρέπει να πληροί συγκεκριμένα κριτήρια. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες μεταβολικής και βαριϊατρικής χειρουργικής (2014) [68] τα κριτήρια αυτά είναι:

- BMI > 40
- BMI μεταξύ 35-40 με συνοδά νοσήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία (όπως μεταβολικές διαταραχές, καρδιοαναπνευστική νόσος, σύνδρομο υπνικής άπνοιας, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2).
- Επανειλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες με συντηρητικά μέσα, απώλειας ή διατήρησης της απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα.

5.7.7 Αντενδείξεις βαριϊατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης

- Κατάχρηση αλκοόλ ή εξαρτήσεις από τα ναρκωτικά.
- Ασθενής που δεν μπορεί να συμμετάσχει σε μακροχρόνια ιατρική παρακολούθηση.
- Σοβαρές ψυχωσικές διαταραχές, σοβαρή κατάθλιψη, διαταραχές προσωπικότητας.
- Ασθένειες που απειλούν τη ζωή βραχυπρόθεσμα.
- Ασθενείς με υψηλό αναισθησιολογικό κίνδυνο.

5.7.8 Τύποι βαριϊατρικών επεμβάσεων

Τα βαριϊατρικά χειρουργεία με βάση το μηχανισμό δράσης ταξινομούνται σε (Εικόνα 14):

Δυσασπορροφητικού τύπου (με στόχο τη μειωμένη απορρόφηση των συστατικών της τροφής) όπως:

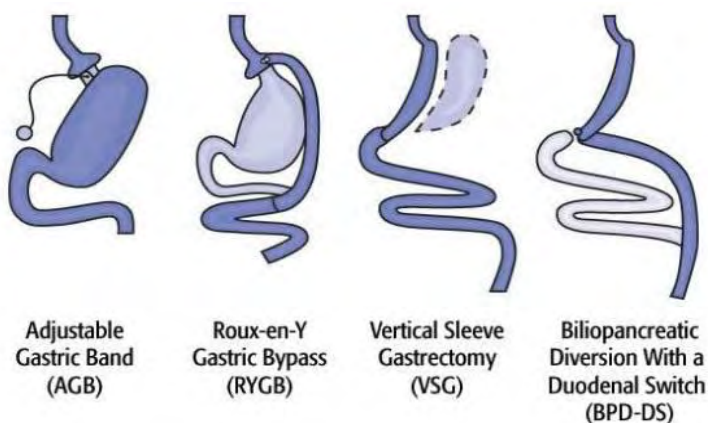
- Χολοπαγκρεατική εκτροπή (BPD)

Περιοριστικού τύπου (με στόχο τη μειωμένη χωρητικότητα του στομάχου) όπως:

- Κάθετη γαστροπλαστική/ Διαμερισματοποίηση (VBG)
- Ρυθμιζόμενος σιλικονούχος γαστρικός δακτύλιος (ASGB)
- Επιμήκης Γαστρεκτομή (SG)
- Γαστρική Πτύχωση (Gastric Plication)

Μικτού τύπου (συνδυασμός δυσασπορροφητικού και περιοριστικού τύπου) όπως:

- Γαστρική παράκαμψη με απομονωμένη έλικα νήστιδας (Roux en Y Gastric Bypass, RYGB)
- Χολοπαγκρεατική εκτροπή με duodenal switch (BPD) [69]



Εικόνα 14. Τύποι βαριϊατρικών επεμβάσεων.

(Ανατύπωση από: <http://www.hlias.gr/χειρουργική-παχυσαρκίας>)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

6.1 Εισαγωγή

Η πρόοδος στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού έχει αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης και έχει πλέον δώσει έμφαση στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μακροπρόθεσμα [70]. Παρενέργειες όπως το λεμφοίδημα αποτελεί μια από τις πιο σοβαρές «επιπλοκές» μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού [71].

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει θεραπεία για το λεμφοίδημα. Χαρακτηρίζεται ως μια προοδευτική και χρόνια κατάσταση. Εάν οι ασθενείς μετά από καρκίνο του μαστού εμφανίσουν λεμφοίδημα, θα πρέπει πάντα να τηρούν τα απαραίτητα μέτρα διατήρησης του σε μικρό βαθμό και πρόληψη της επιδείνωσης του. Λαμβάνοντας υπ' όψιν την αρνητική του επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς και στην ψυχολογική τους κατάσταση, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναγνωριστούν οι παράγοντες κινδύνου και να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης της δημιουργίας λεμφοιδήματος [36, 72].

Το λεμφοίδημα, εφόσον δημιουργηθεί και λαμβάνοντας υπ' όψιν τη χρονιότητα του και τις συχνές επιπλοκές του απαιτεί συχνά υγειονομική κάλυψη και έχει κόστος για τη δημόσια υγεία. Σε ένα σύστημα υγείας που στηρίζεται και προάγει την πρόληψη είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναγνωριστούν με ακρίβεια οι παράγοντες κινδύνου και να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα μείωσης της πιθανότητας εμφάνισης του [73].

Έχει αποδειχθεί ότι η σωστή καταγραφή και παρακολούθηση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο δημιουργίας λεμφοιδήματος καταλήγει στην πρόωπη αναγνώριση, στην άμεση παρέμβαση, στη μείωση των νέων περιστατικών λεμφοιδήματος και στον έλεγχο της επιδείνωσης των ασθενών που ήδη το έχουν εμφανίσει. Γι' αυτό το λόγο έχουν δημιουργηθεί ακόμα και εργαλεία πρόωπης αναγνώρισης και καταγραφής των παραγόντων κινδύνου του λεμφοιδήματος.

Για παράδειγμα, το «Risk Assessment Tool Evaluating Lymphedema» προσφέρει χρήσιμα δεδομένα στην πρόωπη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και αποτελεί ένα εργαλείο για την πρόληψη δημιουργίας λεμφοιδήματος (εύρος διάκρισης από 6.2% μέχρι 36,4%) [73].

Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου έχουν αναφερθεί η ακτινοθεραπεία και το αυξημένο σωματικό βάρος και συγκεκριμένα το υψηλό BMI.

7. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης μετα-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.

8. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων «Pubmed/MEDLINE».

Στη διπλωματική εργασία περιλήφθηκαν κυρίως οι πιο πρόσφατες μελέτες των ετών 2012-2017, που αφορούσαν σε γυναίκες μετά από χειρουργείο για καρκίνο μαστού.

Οι όροι που χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά ήταν: «λεμφοίδημα», «καρκίνος μαστού», «μαστεκτομή», «αφαίρεση λεμφαδένων μαστού», «λεμφαδενικός καθαρισμός» και συνδυασμός με τους ακόλουθους όρους: «παχυσαρκία», «ακτινοθεραπεία».

Σε όλες τις μελέτες οι κύριοι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν η ακτινοθεραπεία, το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία των ασθενών, ως δυνητικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης λεμφοιδήματος. Αποκλείστηκαν οι μελέτες που διερευνούσαν άλλες παραμέτρους όπως τις βιολογικές θεραπείες και την ορμονοθεραπεία.

Οι μελέτες που αξιολογήθηκαν ήταν μετά-αναλύσεις, κλινικές προοπτικές τυχαιοποιημένες, ανασκοπήσεις και αναδρομικές. Η γλώσσα αναζήτησης ήταν η Αγγλική.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

9.1 Αποτελέσματα

Η ακτινοθεραπεία παραμένει ένας από τα βασικά μέσα αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού. Σε συνδυασμό με αφαίρεση λεμφαδένων, χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία αποτελεί τη βασική γραμμή αντιμετώπισης της πλειοψηφίας των περιστατικών καρκίνου του μαστού. Στη πρακτική έχει καθιερωθεί να εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία όταν η βιοψία μετά την αφαίρεση λεμφαδένων αναδείξει περισσότερους από τέσσερις ή τέσσερις επηρεασμένους μασχαλιαίους λεμφαδένες, καθώς αυτή η πρακτική αποδεδειγμένα προσφέρει μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης των ασθενών. Ακτινοθεραπεία επίσης εφαρμόζεται και σε περιπτώσεις αφαίρεσης του φρουρού λεμφαδένα.

Η ακτινοθεραπεία έχει συσχετιστεί με αύξηση των περιστατικών εμφάνισης λεμφοιδήματος του άνω άκρου σε ασθενείς μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού. Ο πιθανός αιτιολογικός παράγοντας μπορεί να είναι η ίνωση που προκαλεί η ακτινοθεραπεία στους πέριξ υγιείς ακτινοβολούμενους ιστούς. Η ίνωση προκαλεί περιορισμό του μεγέθους των λεμφικών αγγείων, μειώνοντας έτσι την ικανότητα μεταφοράς λέμφου. Επίσης καταλήγει σε μείωση της ικανότητας παροχέτευσης των λεμφαδένων.

Στην έρευνα του **Κούσκος και συν (2013)** [74] αναφέρεται ότι όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν λεμφοίδημα μετά από χειρουργική επέμβαση για θεραπεία καρκίνου του μαστού είχαν ακτινοβοληθεί στην περιοχή της μασχάλης.

Συγκεκριμένα, σε σύνολο 128 ασθενών που αντιμετωπίστηκαν για καρκίνο του μαστού σημειώθηκαν 5 περιστατικά δημιουργίας λεμφοιδήματος και όλα είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης.

Ωστόσο, ο αριθμός του δείγματος αλλά και ο αριθμός των 5 ατόμων με λεμφοίδημα σίγουρα δεν επιτρέπει την άντληση στατιστικά έγκυρων αποτελεσμάτων. Επίσης, σύμφωνα με τον ερευνητή οι ασθενείς ήταν παχύσαρκες, είχαν αφαιρεθεί πάνω από 5 μασχαλιαίοι λεμφαδένες και είχαν ιδιαίτερα μεγάλο καρκινικό φορτίο στο μαστό (>30mm). Δεν είναι δυνατό να γίνει στατιστική ανάλυση ως προς το πόσο σημαντικός είναι ο κάθε παράγοντας κινδύνου και ειδικά η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης.

Ο **Ugur et al (2013)** [75] σε μια ιδιαίτερα μακροχρόνια έρευνα 25 ετών και με ένα σχετικά μεγάλο δείγμα ασθενών (455) και χρόνο follow-up 53 μήνες, αξιολόγησαν τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το λεμφοίδημα στον καρκίνο του μαστού και αναφέρουν ότι η προσθήκη της

ακτινοβολίας στο θεραπευτικό πρόγραμμα αύξησε σε αυτό το δείγμα ασθενών τον κίνδυνο για δημιουργία λεμφοιδήματος 1,83 φορές ($p=0,007$) και έτσι κατατάσσουν την ακτινοθεραπεία στους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για δημιουργία λεμφοιδήματος μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού. Οι ερευνητές προσκάλεσαν ασθενείς που είχαν χειρουργηθεί από το 1984 μέχρι το 2009 και τους αξιολόγησαν σε σχέση με τη δημιουργία λεμφοιδήματος. Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση της περιμέτρου του μέλους σε τέσσερα σημεία και σύγκριση με την υγιή πλευρά. Στη συνέχεια με την εξίσωση του κώνου χωρίς κορυφή (truncated cone) υπολογίστηκε ο όγκος του μέλους. Θετική για λεμφοίδημα θεωρήθηκε κάθε περίπτωση ασθενή που είχε διαφορά μεγαλύτερη από 5% μεταξύ των δυο άνω άκρων. Μάλιστα έγινε και διαχωρισμός μεταξύ ήπιου, μέτριου και σοβαρού λεμφοιδήματος (5%-10%, 10%-20% και πάνω από 20%). Για τη συγκεκριμένη έρευνα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου το $p < 0,05$. Σύμφωνα με τους ερευνητές, από τους 246 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ακτινοβολία μετεγχειρητικά οι 83 (34%) είχαν λεμφοίδημα ($p=0,007$), ένα ποσοστό στατιστικά σημαντικό ώστε να θεωρηθεί η ακτινοθεραπεία ως ένας από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος.

Σε μια αναδρομική μελέτη σε σχέση με την ακτινοβολούμενη περιοχή, ο **Kim et al (2013)** [76] αξιολόγησε 772 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων. Από τους 772 ασθενείς οι 675 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Από αυτούς τους 675 ασθενείς οι 274 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στην υπερκλείδια περιοχή. Σε μια μέση παρακολούθηση 5 ετών, 127 ασθενής (16,4%) ανέπτυξαν λεμφοίδημα. Η ακτινοβολία στην υπερκλείδια περιοχή, σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος ($p<0,001$). Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση της περιφέρειας σύστοιχου πάσχοντος μέλους. Από τους 675 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία οι 222 (33%) ανέπτυξαν λεμφοίδημα, ποσοστό σημαντικά πιο υψηλό, από το 7% εκείνων των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. ($p<0,001$).

Η **Miller et al (2014)** [77] αξιολόγησαν 664 ασθενείς με καρκίνο του μαστού προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Για τη διάγνωση και αξιολόγηση του λεμφοιδήματος χρησιμοποίησαν τη συσκευή Perometer και σύγκριναν τις προεγχειρητικές τιμές με τις μετεγχειρητικές, χρησιμοποιώντας ειδική ανάλυση ώστε να μη ληφθούν τυχόν διαφορές στον όγκο του μέλους λόγω αύξησης του σωματικού βάρους, ως λεμφοίδημα. Διάγνωση λεμφοιδήματος έγινε σε περιπτώσεις ασθενών με διαφορά μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών μετρήσεων μεγαλύτερη από 10% του όγκου του μέλους. Ο μέσος όρος του χρόνου follow-up ήταν οι 22,8 μήνες. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το είδος της χειρουργικής επέμβασης και σε σχέση με το αν είχαν κάνει ακτινοθεραπεία. Οι κατηγορίες ήταν 4, αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων με ακτινοβολία ή χωρίς ακτινοβολία και αφαίρεση φρουρού

λεμφαδένα με ακτινοβολία ή χωρίς ακτινοβολία. Ο αριθμός των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ήταν 401. Όσον αφορά όμως στην ακτινοθεραπεία δεν έγινε διαχωρισμός μεταξύ του σημείου που ακτινοβολήθηκε. Επομένως θα μπορούσε να είναι μόνο στην περιοχή του μαστού ή να συμπεριλαμβάνει και την περιοχή της μασχάλης. Στα δυο χρόνια follow-up 13,8% επί του συνόλου των ασθενών και το 26,9% επί των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, παρουσίασε λεμφοίδημα. Από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση φρουρού λεμφαδένα και ακτινοθεραπεία μόνο το 10% παρουσίασε λεμφοίδημα. Αντίθετα, από τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων χωρίς ακτινοθεραπεία παρουσίασε λεμφοίδημα το 19,3% των ασθενών. Ακόμα μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν λεμφοίδημα μετά από αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων και ακτινοθεραπεία (30,1%). Το πιο μικρό ποσοστό εμφάνισης λεμφοιδήματος είχε η κατηγορία ασθενών στους οποίους αφαιρέθηκε ο φρουρός λεμφαδένας και δεν έγινε ακτινοθεραπεία (2,19%). Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, η ακτινοθεραπεία είναι ανάμεσα στους παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με την αύξηση του κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος ($p=0,0017$). Άλλοι στατιστικά σημαντικοί παράμετροι με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας είναι ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται ($p=0,0006$), η απουσία χειρουργικής επέμβασης αποκατάστασης ($p=0,0418$), το υψηλό BMI ($p<0,0001$) και η προχωρημένη ηλικία ($p=0,0021$).

Όσον αφορά στη περιοχή που ακτινοβολείται ο **Warren et al (2014)** [78] σε μια μακροχρόνια και με μεγάλο αριθμό δείγματος έρευνα αναφέρουν ότι τα πιθανά οφέλη της ακτινοθεραπείας θα πρέπει οπωσδήποτε να ελέγχονται σε σχέση με τα προβλήματα που μπορεί να έχει η εμφάνιση του λεμφοιδήματος στην καθημερινότητα και ποιότητα ζωής των ασθενών. Μάλιστα οι γυναίκες που μετά από χειρουργική αφαίρεση λεμφαδένων (είτε πρόκειται για το φρουρό λεμφαδένα ή για περισσότερους λεμφαδένες) υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στην υπερκλείδια περιοχή και στην περιοχή της μασχάλης θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για πρώιμα σημεία λεμφοιδήματος και να αντιμετωπίζονται. Στη συγκεκριμένη έρευνα συμπεριλήφθηκαν 1476 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο για καρκίνο του μαστού. Ο όγκος του άνω άκρου για την αναγνώριση του λεμφοιδήματος αξιολογήθηκε και καταγράφηκε και προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά 3 μήνες και υπήρχε επανεξέταση σε τακτά χρονικά διαστήματα για τουλάχιστον 2 χρόνια μετεγχειρητικά. Ως λεμφοίδημα θεωρήθηκε η διαφορά μεγαλύτερη ή ίση του 10% στον όγκο του μέλους σε σύγκριση με την άλλη πλευρά που διατηρείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες μετεγχειρητικά. Επίσης, για περιπτώσεις διπλής μαστεκτομής καταγράφηκε η διαφορά στον όγκο προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, αλλά τα αποτελέσματα βγήκαν λαμβάνοντας υπ' όψιν τις τυχόν διαφορές στο σωματικό βάρος. Από τις 1476 χειρουργημένες γυναίκες οι 1099 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία στη συγκεκριμένη έρευνα διαχωρίστηκε σε σχέση με την ακτινοβολούμενη περιοχή

(μόνο στο στήθος και στο θώρακα, μόνο στην υπερκλείδια περιοχή ή σε συνδυασμό υπερκλείδια περιοχή και περιοχή μασχάλης). Λεμφοίδημα σημειώθηκε στο 6,8% επί του συνόλου των ασθενών και 8,2% επί των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στους 24 μήνες μετεγχειρητικά και αυξήθηκε στο 13,7% επί του συνόλου στους 60 μήνες μετεγχειρητικά. Σε σχέση με την ακτινοβολούμενη περιοχή, λεμφοίδημα εμφανίστηκε στο 3% των ατόμων που δεν υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, στο 3,1% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στο θώρακα και στο στήθος, στο 21,9% των ατόμων που ακτινοβολήθηκαν στην υπερκλείδια περιοχή και στο 21,1% των ατόμων που ακτινοβολήθηκαν στην υπερκλείδια περιοχή και στην περιοχή της μασχάλης. Η μη χορήγηση ακτινοβολίας, η ακτινοβολία στο στήθος ($p=0,67$) ή στο στήθος και στο θώρακα ($p=0,92$) δεν αύξησε τα περιστατικά λεμφοιδήματος. Αντίθετα η ακτινοθεραπεία στην περιοχή των λεμφαδένων (υπερκλείδια μόνο ή υπερκλείδια και μασχαλιαία) όταν συγκρίθηκε με την τοπική ακτινοθεραπεία (μόνο στο στήθος ή στο στήθος και θώρακα) αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο λεμφοιδήματος με Hazard ratio 1.70 ($p=0,025$).

Σε ακόμα μια έρευνα του **Coriddi et. al (2015)** [79] η ακτινοθεραπεία συγκαταλέγεται στους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος, μαζί με την αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων, τη χημειοθεραπεία, την ηλικία και το παθολογο-ανατομικό στάδιο του καρκίνου του μαστού. Το ερευνητικό πρωτόκολλο το οποίο είχε σχετικά μικρή διάρκεια (1 έτος) δεν στηριζόταν στον επανέλεγχο όλων των ασθενών που χειρουργήθηκαν και έλεγχο τους για διάγνωση του λεμφοιδήματος. Κατέγραψε μόνο τους ασθενείς που επισκέφτηκαν μετεγχειρητικά το τμήμα φυσικοθεραπείας με κύριο σύμπτωμα το λεμφοίδημα. Γι αυτό το λόγο ίσως το ποσοστό περιστατικών λεμφοιδήματος σε αυτή την έρευνα είναι ιδιαίτερα χαμηλό (4,5%), 50 περιστατικά λεμφοιδήματος σε 1106 χειρουργημένους ασθενείς). Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς που είχαν κάνει ακτινοθεραπεία βρίσκονταν πιο ψηλά στο δείκτη κατάταξης Ueli σε σύγκριση με όσους δεν είχαν κάνει ακτινοθεραπεία ($p=0,045$). Ο Δείκτης κατάταξης του λεμφοιδήματος (Ueli – upper extremity lymphedema index) είναι ένα αντικειμενικό μέσο αξιολόγησης του λεμφοιδήματος, στο οποίο λαμβάνεται η περιφέρεια του άνω άκρου σε έξι διαφορετικά σημεία και διαιρείται διά του BMI.

Σε έρευνα του 2015 του **Rebegea et al** [3] η ακτινοθεραπεία συγκαταλέχθηκε ανάμεσα στους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση λεμφοιδήματος, μαζί με την αφαίρεση λεμφαδένων. Στην έρευνα η οποία είχε διάρκεια 2 έτη παρακολουθήθηκαν 305 ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή οποιοί όλοι υποβλήθηκαν σε λεμφαδεκτομή. Ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε μόνο σε ασθενείς που είχαν πάνω από 4 μεταστατικούς λεμφαδένες ή σε περιπτώσεις με εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση. Το ποσοστό εμφάνισης λεμφοιδήματος στα 2 έτη της έρευνας ήταν 5.9% (18 άτομα με λεμφοίδημα). Με βάση την XLSTAT ανάλυση, η ακτινοθεραπεία που συμπεριλάμβανε περιοχές με

λεμφαδένες (μασχαλιαίους), μετά από λεμφαδενεκτομή θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου με σχετικό κίνδυνο (relative risk) $PR=1.87$ ($95\% C.I.=1.39-2.51$, $p<0,001$). Από την άλλη πλευρά, η ακτινοθεραπεία που δεν συμπεριέλαβε την περιοχή της μασχάλης δεν θεωρήθηκε παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος. Οι ερευνητές με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης προτείνουν η ακτινοθεραπεία να γίνεται μόνο σε περιπτώσεις ασθενών άνω των 55 ετών, ειδικά όταν αυτοί είναι υπέρβαροι. Στη συγκεκριμένη έρευνα ωστόσο, δεν διαχωρίστηκε η ένταση της ακτινοθεραπείας, οπότε δεν αξιολογήθηκε αν μικρότερη δόση θα έθετε τους ασθενείς σε μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης λεμφοιδήματος. Επίσης, δεν αναφέρεται η μέθοδος αναγνώρισης και αξιολόγησης του λεμφοιδήματος, πότε έγινε η αξιολόγηση και η διάγνωση, αν υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση προεγχειρητικά και πόσο συχνά παρακολουθούνταν οι συγκεκριμένες ασθενείς. Από την άλλη πλευρά πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι η διάρκεια της έρευνας ήταν δυο χρόνια και δεδομένου ότι το λεμφοίδημα στην πλειοψηφία έχει καθυστερημένη εμφάνιση, ειδικά μετά από ακτινοθεραπεία τίθεται το ερώτημα αν τα αποτελέσματα θα ήταν διαφορετικά και πιθανόν το ποσοστό να ήταν μεγαλύτερο, στα 4 χρόνια από τη χειρουργική επέμβαση.

Για παράδειγμα ο **Menezes et al (2016)** [80] σε έρευνα όπου παρακολουθήθηκαν γυναίκες μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού για 5 έτη αναφέρουν πολύ μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης λεμφοιδήματος της τάξης του 30%. Το ίδιο ισχύει και για τον παράγοντα σωματικό βάρος. Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες που πήραν μέρος στην έρευνα δεν ήταν υπέρβαρες (27% μόνο ήταν υπέρβαρες, ενώ 73% είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος) γεγονός που θέτει το ερώτημα αν το ποσοστό εμφάνισης λεμφοιδήματος μετά από ακτινοθεραπεία στη συγκεκριμένη έρευνα θα ήταν ακόμα μεγαλύτερο.

Ο **Can et al (2016)** [81] στη δική του έρευνα αναφέρει ότι η ακτινοβολία είναι ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος. Η έρευνα τους στηρίχθηκε σε αξιολόγηση 84 γυναικών που παρουσιάστηκαν σε μια κλινική αντιμετώπισης λεμφοιδήματος. Από αυτές τις 84 όλες θεωρούσαν ότι είχαν λεμφοίδημα αλλά διαγνώστηκε μόνο στις 34, ποσοστό δηλαδή 40,5%. Αυτό το ποσοστό είναι ιδιαίτερα μεγάλο αλλά είναι πλασματικό, αφού δεν λαμβάνει υπ όψιν ένα γενικό πληθυσμό χειρουργημένων γυναικών για καρκίνο του μαστού, αλλά κάποιες με ενοχλήσεις στο άνω άκρο που τις ανάγκασαν να επισκεφτούν την κλινική λεμφοιδήματος. Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση της περιφέρειας του άνω άκρου σε 4 σταθερά σημεία του άνω άκρου και με μέτρηση του όγκου. Αν η διαφορά σε ένα τουλάχιστον σημείο ήταν πάνω από 2cm ή αν υπήρχε διαφορά στον όγκο μεγαλύτερη από 10% σε σχέση με το υγιές άκρο τότε αυτό αναγνωρίστηκε ως λεμφοίδημα. Για τη στατιστική ανάλυση καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία και κλινικά χαρακτηριστικά των γυναικών αυτών, όπως η ηλικία, το επίπεδο μόρφωσης, το κυρίαρχο άκρο, το

επάγγελμα, άλλες συνοσηρότητες, το BMI, η μέθοδος αντιμετώπισης, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Spearman (r) για να καθορίσει τους παράγοντες που σχετίζονται με το λεμφοίδημα. Ισχυρή συσχέτιση θεωρήθηκε το 0,50-0,75 και πολύ ισχυρή συσχέτιση το 0,75-1. Από τις 84 γυναίκες οι 47 συνολικά είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Από τις γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία οι 27 (79,4%) είχαν παρουσιάσει λεμφοίδημα και οι 20 (40%) δεν είχαν παρουσιάσει λεμφοίδημα. Με βάση τη στατιστική ανάλυση η ακτινοθεραπεία ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος ($p=0,04$).

Και πάλι σχετικά με την ακτινοβολούμενη περιοχή ο **Kilbreath et al (2016)** [82] αναφέρει ότι η ακτινοθεραπεία στην περιοχή της μασχάλης ήταν ανάμεσα στους τρεις βασικούς παράγοντες κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος. Αξιολόγησαν ένα αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών με καρκίνο του μαστού (540 συμμετέχοντες στην έρευνα) και διαχώρισαν το είδος της επέμβασης και κυρίως τον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν. Στους 18 μήνες follow-up, 46 ασθενείς (10,2%) παρουσίασαν λεμφοίδημα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, εάν η χειρουργική αφαίρεση αφορά λιγότερους από 5 λεμφαδένες, τότε τα στοιχεία που συνέλεξαν από 540 ασθενείς και τα περιστατικά λεμφοιδήματος δεν ήταν αρκετά ώστε να διερευνηθούν οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου. Από την άλλη πλευρά αν οι λεμφαδένες που αφαιρούνται είναι περισσότεροι από 5 τότε, με βάση τη στατιστική ανάλυση της έρευνας η ακτινοθεραπεία είναι βασικός παράγοντας κινδύνου ($p=0,14$) μαζί με την παρουσία οιδήματος στους 6 ($p<0,001$) και στους 12 μήνες ($p<0,01$).

Η παρουσία οιδήματος στον πρώτο χρόνο στη συγκεκριμένη έρευνα έχει θεωρηθεί ως πιθανόν παροδικό οίδημα λόγω χημειοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης και έχει αξιολογηθεί ως λεμφοίδημα η παρουσία οιδήματος μετά τον πρώτο χρόνο από την επέμβαση.

Σε ιδιαίτερα πρόσφατη έρευνα του **Toyserkani et al. (2017)** [83] που είχε ικανοποιητικά μεγάλη διάρκεια καταγραφής των νέων περιστατικών λεμφοιδήματος και συγκεκριμένα από το 2008 μέχρι το 2012 και είχε επίσης και ένα ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό δείγματος (1822 ασθενείς) αναφέρεται και πάλι ότι η ακτινοθεραπεία συγκαταλέγεται στους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος ($p<0,001$). Από τους 1822 ασθενείς οι 291 (15,9%) εμφάνισαν λεμφοίδημα. Από το σύνολο των ασθενών οι 1348 υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Από τους 1348 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, οι 260 (19,2%) εμφάνισαν λεμφοίδημα, ενώ οι 1088 δεν παρουσίασαν λεμφοίδημα ($p<0,001$). Ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφοιδήματος σε ασθενείς που μετά από μαστεκτομή έκαναν και ακτινοθεραπεία ήταν στατιστικά σημαντικό ($p<0,001$). Η καταγραφή του λεμφοιδήματος έγινε με κριτήριο το ποιοι ασθενείς παραπέμφθηκαν για φυσικοθεραπεία για λεμφοίδημα μετά από follow-up.

Στη συγκεκριμένη έρευνα δεν διαχωρίζεται η εντόπιση της ακτινοθεραπείας και αν συμπεριλάμβανε τη μασχαλιαία περιοχή ή όχι.

Ο **Basta et al (2017)** [73] κατατάσσει την ακτινοθεραπεία ανάμεσα στους τέσσερις βασικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού.

Οι παράγοντες αυτοί είναι ο διηθητικός καρκίνος (invasive cancer) ($p<0,001$), η αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων ($p<0,001$), η ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή ($p<0,001$) και η ηλικία άνω των 65 ($p<0,001$). Τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν σε μια έρευνα αξιολόγησης ενός εργαλείου αξιολόγησης των κινδύνων εμφάνισης λεμφοιδήματος, το οποίο αναγνωρίζει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο και δίνει τη δυνατότητα στους θεραπευτές να ενημερώσουν τους ασθενείς σχετικά με τα μέτρα πρόληψης.

Συμπεριλήφθηκαν τα αρχεία από 3.136 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία. Από αυτούς οι 325 εμφάνισαν λεμφοίδημα το οποίο είχε καταγραφεί στον φάκελο τους, ένα ποσοστό (10,4) σχετικά υψηλό. Ειδικά η ακτινοθεραπεία αποτέλεσε στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου είτε έλαβε χώρα πριν, είτε μετά τη χειρουργική επέμβαση. Από τους 3.136 ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι 598 υπεβλήθησαν προεγχειρητικά σε ακτινοθεραπεία ενώ οι 577 μετεγχειρητικά. Από τους ασθενείς που έκαναν ακτινοθεραπεία προεγχειρητικά ένα ποσοστό 9,9% δεν εμφάνισε λεμφοίδημα, ενώ ένα ποσοστό 12,2% (72 ασθενείς) εμφάνισε λεμφοίδημα, διαφορά που θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$).

Επίσης, από τους ασθενείς που έκαναν ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά ένα ποσοστό 7,5% δεν εμφάνισε λεμφοίδημα, ενώ ένα ποσοστό 22,9% (132 ασθενείς) εμφάνισε λεμφοίδημα, διαφορά που επίσης θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική ($p<0,001$). Εκτός από τους τρεις βασικούς παράγοντες κινδύνου αναγνωρίστηκαν και μερικοί ακόμα όπως η παχυσαρκία. Στη συγκεκριμένη έρευνα ωστόσο, δεν διαχωρίζεται το σημείο της ακτινοθεραπείας και αν έχει συμπεριλάβει και την περιοχή της μασχαλιαίας χώρας. Αυτός ο διαχωρισμός είναι πιθανόν να τροποποιούσε τα αποτελέσματα. Επίσης, η διάγνωση λεμφοιδήματος στηρίχθηκε μόνο στο ότι το λεμφοίδημα είχε καταγραφεί με κωδικό στο φάκελο των ασθενών. Δεν υπάρχει λεπτομερής περιγραφή για το τι θεωρείται λεμφοίδημα ή αν το λεμφοίδημα που καταγράφηκε ήταν οξύ μετεγχειρητικό ή χρόνιο.

Την ίδια χρονιά ακόμα μια έρευνα του **Xiaoping Li et al (2017)** [84] αναφέρει ότι η ακτινοθεραπεία σχετίζεται ανεξάρτητα με τη δημιουργία λεμφοιδήματος. Ανάμεσα στους άλλους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγουν το υψηλό BMI, τη χημειοθεραπεία και την αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Στην έρευνα αξιολογήθηκαν 409 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και χρησιμοποιήθηκε ένα εργαλείο αναγνώρισης του κινδύνου λεμφοιδήματος που ονομάζεται Monogram. Το follow-up ήταν τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την επέμβαση. Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση του όγκου του μέλους και θεωρήθηκε ότι αύξηση μεγαλύτερη από 200ml μεταξύ των δυο άκρων ήταν λεμφοίδημα. Από τους ασθενείς, οι 327 έκαναν ακτινοθεραπεία (80%). Με μέσο όρο follow-up τους 68 μήνες που είναι ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, 91 (27,8%) ασθενείς παρουσίασαν λεμφοίδημα μέσα στα 5 χρόνια από την επέμβαση.

Το ποσοστό λεμφοιδήματος στα 5 χρόνια μετεγχειρητικά ήταν 22,3%, ενώ το ετήσιο ποσοστό αυξήθηκε σημαντικά μετά τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά και συνέχισε να αυξάνεται γραμμικά με την πάροδο των χρόνων. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η ακτινοθεραπεία σχετιζόταν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες με τη δημιουργία λεμφοιδήματος ($p < 0,001$).

Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε η έρευνα δεκαετούς χρονικής διάρκειας του **Salah et al, (2012)** [85]. Το ερευνητικό πρωτόκολλο συμπεριλάμβανε καταγραφή 222 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση λεμφαδένων στην περιοχή της μασχάλης. Ο αριθμός βέβαια του δείγματος σε σύγκριση με όλες τις προηγούμενες έρευνες δεν είναι ιδιαίτερα υψηλός.

Λεμφοίδημα σημειώθηκε σε 51 ασθενείς (23%) και ο μέσος όρος του χρόνου εμφάνισης ήταν στους 14 μήνες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων (μέσος όρος του αριθμού λεμφαδένων ήταν 12) και σχεδόν όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία (σε 200 ασθενείς εφαρμόστηκε ακτινοθεραπεία και σε 30 από αυτούς η ακτινοβολία αφορούσε και την περιοχή της μασχάλης).

Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για το λεμφοίδημα ήταν σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση η παχυσαρκία, η φλεγμονή και ο αριθμός των αφαιρούμενων λεμφαδένων ήταν περισσότεροι από 10. Αντίθετα το είδος της επέμβασης, η ακτινοθεραπεία και το έλλειμμα στην κίνηση της άρθρωσης του ώμου δεν θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για το λεμφοίδημα.

Πρέπει βέβαια να αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη έρευνα τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης δεν δίνονται αναλυτικά. Επίσης, το γεγονός ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς ακτινοβολήθηκαν δεν δίνει περιθώριο στην ανάλυση σχετικά με το εάν η ακτινοθεραπεία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφοιδήματος.

9.2. Πίνακας Αποτελεσμάτων

Στον **Πίνακα 6** που ακολουθεί παρατίθενται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των ερευνών που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία σχετικά με την ακτινοθεραπεία ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετά-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Πίνακας 6: Συγκεντρωτική αναφορά των ερευνών που αξιολόγησαν την ακτινοθεραπεία ως παράγοντα κινδύνου για το λεμφοίδημα.

Συγγραφέας	Ασθ.	Follow-up	Προεγχ. Μέτρ. Λεμφ.	Διάγνωση λεμφοιδήματος	Άτομα με λεμφοιδ. στο γενικό σύνολο ασθενών	% λεμφ. στο γενικό σύνολο ασθενών	Ασθεν. υπό ακτιν.	Άτομα με λεμφ μετά από ακτινοθ	% λεμφ μετά από ακτινοθ	p
Salah et al 2012	222	68 μήνες	OXI	>2cm περιφέρεια σύγκριση με υγιή πλευρά	51	23%	200	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται	Δεν Δίνεται
Κούσκοκ και συν 2013	128	60 μήνες	OXI	5-10% διαφορά στον όγκο σύγκριση με υγιή πλευρά	5	3,9%	128	5	3,9%	Δεν Δίνεται
Ugur et al 2013	455	53 μήνες	OXI	>5% στον όγκο σύγκριση με υγιή πλευρά	124	27%	246	83	33,7%	p=0,007
Kim et al 2013	772	60 μήνες	OXI	>2cm περιφέρεια σύγκριση με υγιή πλευρά	127	16,4%	675	222	33%	p<0,001
Miller et al 2014	664	22,8 μήνες	NAI	Perometer	92	13,8%	263	71	26,9%	p<0,0001
Warren et al 2014	1476	24& 60 μήνες	NAI	>10% στον όγκο σε σχέση με προεγχειρητικά	101	6,8% 24 μήνες 13,7% 60 μήνες	1099	91	8,2% 24 μήνες	p=0,025
Corridi et al 2015	1106	12 μήνες	OXI	Ο ασθενής αναφέρει συμπτώματα	50	4,5%	Δεν αναφέρεται	32	Δεν αναφέρεται	p=0,045
Rebegea et al 2015	305	24 μήνες	OXI	Δεν αναφέρεται	18	5,9%	305	18	5,9%	p<0,001
Can et al 2016	84	12 μήνες	OXI	>2cm περιφέρεια σύγκριση με υγιή πλευρά	34	40,5%	47	27	79,4%	p=0,04
Kilbreath et al 2016	540	18 μήνες	OXI	Συσκευή Bioimpedance	46	10,2%	540	46	10,2%	p=0,14
Toyserkani et al 2017	1822	1523 ημέρες	OXI	Αν έλαβαν φυσικοθεραπεία για λεμφοίδημα	291	15,9%	1348	260	Δεν αναφέρεται	p<0,001
Basta et al 2017	3136	12 μήνες	OXI	Καταγραφή στο φάκελο	325	10,4%	598 προεγχ. 577 μτχ	72 προεγχ. 132 μτχ	12,2% προεγχ. 22,9% μτχ	p<0,001
Xiaoping et al 2017	409	60-68 μήνες	OXI	>200ml μετατόπιση όγκου νερού.	92	22,3%	327	91	27,8	p<0,001

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑΤΟΣ

10.1 Αποτελέσματα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί πολλοί είναι οι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση λεμφοιδήματος και οι οποίοι συνδέονται με τη θεραπεία για τον καρκίνο, όπως η μαστεκτομή, η αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων, ο αριθμός των θετικών λεμφαδένων, η χημειοθεραπεία, και η ακτινοβολία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες είναι δύσκολο να τροποποιηθούν όταν πρόκειται για τον καταλληλότερο τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού.

Ο μόνος παράγοντας κινδύνου που θα μπορούσε να τροποποιηθεί είναι το BMI [5]. Σε μελέτη του **Cemal et al 2011** [86] αναφέρεται ότι υπάρχουν ισχυρές κλινικές αποδείξεις ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, προκειμένου να μην εμφανίσουν λεμφοίδημα μετά τη χειρουργική επέμβαση και θεραπεία για τον καρκίνο, θα πρέπει να διατηρούν ένα φυσιολογικό σωματικό βάρος. Η μελέτη στηρίχθηκε σε έρευνες επιπέδου 1 (Level of Evidence 1). Ωστόσο όπως αναφέρεται, αν και η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος, οι κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με το λεμφοίδημα παραμένουν άγνωστοι.

Σύμφωνα με τον **Taghian et al 2014** [72] το αυξημένο σωματικό βάρος εδώ και πολλά χρόνια σε έρευνες έχει συμπεριληφθεί στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος. Εξάλλου, καθώς είναι από τους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν, είναι σημαντικό να είναι ξεκάθαρη η αλληλεπίδραση του με το λεμφοίδημα και να ενημερώνονται οι ασθενείς έτσι ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος δημιουργίας λεμφοιδήματος [87].

Ο αναφερόμενος πιθανός μηχανισμός επίδρασης του σωματικού βάρους στη δημιουργία λεμφοιδήματος έχει δυο σκέλη.

Το πρώτο σκέλος σχετίζεται με τη φόρτιση που δέχεται το σύστημα κυκλοφορίας του αίματος και της λέμφου, όπου οι απαιτήσεις αυξάνονται όσο αυξάνεται το μέγεθος του σώματος. Σε ένα σύστημα μεταφοράς της λέμφου που ήδη δρα με μειονέκτημα λόγω της αφαίρεσης των λεμφαδένων, ο επιπλέον όγκος υγρού που καλείται να μεταφέρει λόγω του μεγάλου σωματικού όγκου μπορεί να διαταράξει την ήδη ευάλωτη ισορροπία μεταξύ ικανότητας μεταφοράς λέμφου και όγκου υγρού και να καταλήξει σε λεμφοίδημα.

Το δεύτερο σχετίζεται με τη φλεγμονή των ιστών που δημιουργείται από την υπέρμετρη έκκριση των προφλεγμονωδών κυττοκινών. Η φλεγμονή των ιστών μπορεί να πυροδοτήσει φλεγμονώδη απάντηση και να καταλήξει σε εμφάνιση λεμφοιδήματος [36,86]. Για το λόγο αυτό έχει αναφερθεί ότι

το αυξημένο BMI τη στιγμή της διάγνωσης και ουσιαστικά τη στιγμή της αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού (λεμφαδεκτομή), αλλά και η αύξηση του BMI μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος.

Σε ανασκόπηση άρθρων από το 1957 μέχρι σήμερα αναφέρεται ότι από πολύ νωρίς έχει γίνει συσχέτιση μεταξύ σωματικού βάρους και δημιουργίας λεμφοιδήματος μετά από θεραπεία για καρκίνο του μαστού [4].

Στην μετά-ανάλυση του **Disipio et al (2013)** [88] η παχυσαρκία κατατάσσεται ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος, με ισχυρό επίπεδο αποδείξεων.

Από τις 72 έρευνες που αξιολογήθηκαν, η παχυσαρκία κατατάχθηκε στους βασικούς παράγοντες κινδύνου μαζί με τη μαστεκτομή, την αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων και τον μεγάλο αριθμό αφαιρούμενων λεμφαδένων.

Στην πιο μικρή σε δείγμα πληθυσμού έρευνα του **Κούσκος και συν (2013)** [74] αναφέρεται ότι, από τους 128 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για καρκίνο του μαστού αν και μόνο 5 ήταν τα περιστατικά που εμφάνισαν λεμφοίδημα, και οι 5 ασθενείς ήταν παχύσαρκες γυναίκες.

Παράλληλα όμως και οι 5 ασθενείς είχαν αριθμό αφαιρούμενων λεμφαδένων μεγαλύτερο από 5, είχαν ακτινοβοληθεί και στην περιοχή του μαστού και στην περιοχή της μασχάλης και είχαν ιδιαίτερα μεγάλη καρκινική μάζα στο μαστό (>30mm).

Όπως είναι αναμενόμενο, ο μικρός αριθμός του δείγματος αλλά και των ασθενών με λεμφοίδημα δεν επέτρεψε να γίνει στατιστική ανάλυση ως προς το πόσο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι παραπάνω και ειδικά το σωματικό βάρος.

O Ugur et al (2013) [75] κατατάσσει την παχυσαρκία σε έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος και μάλιστα χρησιμοποιήθηκε αυστηρά ως κριτήριο το BMI μεγαλύτερο ή ίσο του 25 Kgr/m².

Η έρευνα ήταν από τις πιο μακροχρόνιες με διάρκεια 15 έτη. Το δείγμα των ασθενών ήταν επίσης αρκετά μεγάλο (455). Οι συγκεκριμένοι ερευνητές κάλεσαν σε follow-up ακόμα και 15 χρόνια μετά την επέμβαση για καρκίνο του μαστού ασθενείς, που είχαν επιβιώσει και τους αξιολόγησαν σε σχέση με τη δημιουργία λεμφοιδήματος.

Διαγνώστηκε λεμφοίδημα σε 124 ασθενείς, δηλαδή σε ποσοστό 27% που είναι αρκετά μεγάλο, αλλά εφόσον η έρευνα είχε διάρκεια 5 χρόνια είναι αναμενόμενο, το υψηλό ποσοστό. Για τη διάγνωση του λεμφοιδήματος χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση της περιμέτρου του μέλους σε τέσσερα σημεία ομόπλευρα της μαστεκτομής και ετερόπλευρα. Στη συνέχεια με την εξίσωση του κώνου χωρίς κορυφή (truncated cone) υπολογίστηκε ο όγκος του μέλους. Θετική για λεμφοίδημα θεωρήθηκε κάθε περίπτωση

ασθενή που είχε διαφορά μεγαλύτερη από 5% μεταξύ των δυο άνω άκρων. Για τη συγκεκριμένη έρευνα θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου το $p < 0,05$. Στους 455 ασθενείς που ήταν και το δείγμα πληθυσμού της έρευνας το 79% θεωρήθηκε παχύσαρκο με $BMI > 25 \text{ Kgr/m}^2$. Από αυτούς τους ασθενείς το 32% παρουσίασε λεμφοίδημα. Από τους ασθενείς με λεμφοίδημα ένα ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό (92%) ήταν παχύσαρκοι. Με βάση αυτό το ποσοστό η παχυσαρκία θεωρήθηκε ένας από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του λεμφοιδήματος ($p < 0,001$).

Ο **Jammallo et al (2013)** [87] διαχώρισε στην έρευνα του την επίδραση του μεγάλου σωματικού βάρους προεγχειρητικά και τις μεγάλες αλλαγές του σωματικού βάρους μετεγχειρητικά. Για 6 χρόνια από το 2005 μέχρι το 2011, έλεγξαν 787 ασθενείς που μόλις είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Μέτρησαν τον όγκο των δυο άνω άκρων και προεγχειρητικά χρησιμοποιώντας τη συσκευή perometer. Αξίζει να σημειωθεί ότι είναι λίγες οι έρευνες που αξιολόγησαν και προεγχειρητικά το μέγεθος του άνω άκρου, ώστε να έχουν δεδομένα σύγκρισης για τη διάγνωση του λεμφοιδήματος μετεγχειρητικά. Διάγνωση λεμφοιδήματος έγινε όταν μετεγχειρητικά σημειώθηκε σχετική αλλαγή στον όγκο του μέλους μεγαλύτερη ή ίση με 10%. Στο σύνολο των ασθενών σημειώθηκε λεμφοίδημα σε ποσοστό 5%.

Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση της έρευνας οι ασθενείς που είχαν προεγχειρητικά BMI μεγαλύτερο από 30 Kgr/m^2 βρίσκονταν σε 4,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για δημιουργία λεμφοιδήματος σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν BMI μικρότερο από 25 Kgr/m^2 ($p = 0,0001$) και σε 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν BMI μεταξύ 25 Kgr/m^2 και 30 Kgr/m^2 ($p = 0,002$).

Η αύξηση του βάρους θεωρήθηκε επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση, η αύξηση του βάρους μετεγχειρητικά είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου και συγκεκριμένα, για κάθε 10 Pound βάρους ($= 4,5 \text{ Kgr}$) που έπαιρναν οι ασθενείς μετεγχειρητικά ο κίνδυνος αυξανόταν σχεδόν στο διπλάσιο ($p < 0,0001$).

Η **Miller et al (2014)** [77] αναφέρουν ότι με βάση τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης, το υψηλό BMI τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού είναι ανάμεσα στους παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με την αύξηση του κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος ($p < 0,0001$). Άλλοι στατιστικά σημαντικοί παράμετροι με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας είναι η ακτινοθεραπεία ($p = 0,0017$), ο αριθμός των λεμφαδένων που αφαιρούνται ($p = 0,0006$), η απουσία χειρουργικής επέμβασης αποκατάστασης ($p = 0,0418$) και η μεγάλη ηλικία ($p = 0,0021$). Στη συγκεκριμένη έρευνα αξιολογήθηκαν 627 ασθενείς με καρκίνο του μαστού προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Για τη διάγνωση χρησιμοποιήθηκε η συσκευή Perometer ($> 10\%$ του όγκου του μέλους) και συνέκριναν τις προεγχειρητικές τιμές με τις μετεγχειρητικές, χρησιμοποιώντας ειδική ανάλυση ώστε να μη ληφθούν

τυχόν διαφορές στον όγκο του μέλους λόγω αύξησης του σωματικού βάρους, ως λεμφοίδημα. Ο μέσος όρος του χρόνου follow-up ήταν οι 22,8 μήνες.

Στα δυο χρόνια follow-up 13,8% των ασθενών παρουσίασε λεμφοίδημα. Το υψηλό BMI συγκαταλέγεται στους στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου με βάση τους ερευνητές ($p < 0,0001$). Ωστόσο δεν δίνονται άλλες πληροφορίες, με εξαίρεση το ότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος με μέσο όρο BMI 25Kgr/m².

Ο **Warren et al (2014)** [78] σε μια μακροχρόνια και με μεγάλο αριθμό δείγματος έρευνα αναφέρει ότι το υψηλό σωματικό βάρος είναι ανάμεσα στους βασικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο λεμφοιδήματος ($p < 0,0001$) μαζί με το πρώιμο μετεγχειρητικό οίδημα ($p < 0,0001$), τον αριθμό των λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί ($p = 0,02$), την ακτινοθεραπεία στην υπερκλείδια περιοχή και περιοχή της μασχάλης ($p = 0,025$) και την αφαίρεση των μασχαλιαίων λεμφαδένων ($p < 0,0001$). Στη συγκεκριμένη έρευνα συμπεριλήφθηκαν 1476 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο για καρκίνο του μαστού.

Ο όγκος του άνω άκρου για την αναγνώριση του λεμφοιδήματος αξιολογήθηκε και καταγράφηκε και προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά 3 μήνες και υπήρχε επανεξέταση σε τακτά χρονικά διαστήματα για τουλάχιστον 2 χρόνια μετεγχειρητικά. Ως λεμφοίδημα θεωρήθηκε η διαφορά μεγαλύτερη ή ίση του 10% στον όγκο του μέλους σε σύγκριση με την άλλη πλευρά που διατηρείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες μετεγχειρητικά. Επίσης, για περιπτώσεις διπλής μαστεκτομής καταγράφηκε η διαφορά στον όγκο προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, αλλά τα αποτελέσματα βγήκαν λαμβάνοντας υπ' όψιν τις τυχόν διαφορές στο σωματικό βάρος.

Σε μια αναδρομική μελέτη **Fu et al, (2015)** [5] με επίσης μικρό δείγμα πληθυσμού αναφέρεται ότι οι γυναίκες που ήταν παχύσαρκες τη στιγμή της διάγνωσης εμφάνισαν λεμφοίδημα σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι οι υπέρβαρες και όσες γυναίκες είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος.

Η έρευνα αφορούσε 140 γυναίκες με καρκίνο του μαστού που αξιολογήθηκαν 12 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση.

Η μέθοδος αξιολόγησης ήταν συσκευή Bioimpedance που μπορεί να αναγνωρίσει διαφορές στο επίπεδο ροής της λέμφου και παράλληλα μπορεί να καταγράψει το ποσοστό σωματικού λίπους στους ιστούς. Η συσκευή αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην αναγνώριση του λεμφοιδήματος καθώς μπορεί να διαχωρίσει την αύξηση του όγκου του μέλους λόγω συσσώρευσης λέμφου από την αύξηση του όγκου λόγω αύξησης της μυϊκής μάζας και αύξηση του λίπους.

Οι γυναίκες αξιολογήθηκαν προεγχειρητικά περίπου τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού και κατόπιν αξιολογήθηκαν στον πρώτο και δεύτερο μήνα μετεγχειρητικά και στους 12 μήνες.

Όλες οι γυναίκες προεγχειρητικά είχαν ενημερωθεί για τη σημασία του να διατηρήσουν το σωματικό τους βάρος σταθερό ή σε περιπτώσεις αυξημένου σωματικού βάρους, να προσπαθήσουν να το μειώσουν με κατάλληλη διατροφή. Αυτή είναι η μόνη έρευνα που βρέθηκε στην ανασκόπηση η οποία αναφέρει ότι δόθηκαν οδηγίες για τη διατήρηση του σωματικού βάρους.

Στην πλειοψηφία τους οι γυναίκες υποβλήθηκαν εκτός από τη μαστεκτομή και λεμφαδενεκτομή (μέσος όρος αφαιρούμενων λεμφαδένων 4) και σε ακτινοθεραπεία (70% των γυναικών). Στους 12 μήνες μετεγχειρητικά ο μέσος όρος του BMI παρέμεινε σταθερός (BMI 27,7 kg/m² προεγχειρητικά και 27,6 Kgr/m² στους 12 μήνες μετεγχειρητικά). Προεγχειρητικά περισσότερο από το 60% των ασθενών είχαν σωματικό βάρος μεγαλύτερο από το φυσιολογικό (30,8% παχύσαρκοι, 32,4% υπέρβαροι). Μετεγχειρητικά 62% των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο από το φυσιολογικό (30% παχύσαρκοι, 32% υπέρβαροι).

Όσον αφορά στο σωματικό λίπος, όπως ήταν αναμενόμενο οι παχύσαρκες γυναίκες είχαν 47% μέσο όρο ποσοστό σωματικού λίπους, οι υπέρβαρες γυναίκες είχαν 37%. Μετεγχειρητικά η πλειοψηφία των γυναικών ακολούθησε τις οδηγίες και διατήρησαν το σωματικό τους βάρος (72%) ενώ ένα μικρό ποσοστό σημείωσε αύξηση (13%) ή μείωση (15%).

Όσον αφορά στο λεμφοίδημα η συσκευή κατέγραψε μια τάση αύξησης του επιπέδου της λέμφου, αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν σημαντική. Ωστόσο, σε ένα μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων ασθενών αναγνωρίστηκε λεμφοίδημα προεγχειρητικά (14,3%) που είναι πιθανόν να πρόκειται για παρεμπόδιση της ροής της λέμφου λόγω του καρκίνου του μαστού.

Το ποσοστό αυτό διατηρήθηκε και μετεγχειρητικά στον πρώτο μήνα (25,6%) και στους 12 μήνες (19,5%) και ίσως αυτό να επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα σε συνδυασμό με το μικρό αριθμό γυναικών που αξιολογήθηκαν.

Άλλος πιθανός παράγοντας είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες προεγχειρητικά ενημερώθηκαν για τους κινδύνους δημιουργίας λεμφοιδήματος και ακολούθησαν τις οδηγίες που τους δόθηκαν.

Η **Ridner et al (2015)** [36] στην έρευνα της αξιολόγησε 138 ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Διαχώρισε τρεις περιπτώσεις στις οποίες το σωματικό βάρος θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Η πρώτη περίπτωση που αξιολόγησαν ήταν το BMI μεγαλύτερο ή μικρότερο από 30 τη στιγμή της διάγνωσης. Η δεύτερη περίπτωση που αξιολόγησαν ήταν να αυξηθεί το BMI τους πρώτους 30 μήνες από τη στιγμή της θεραπείας και μετά. Η τρίτη περίπτωση που αξιολόγησαν ήταν να αυξηθεί το BMI πάνω από 30 μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού. Άτομα με BMI ίσο ή πάνω από 30 θεωρήθηκαν υπέρβαρα. Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε χρησιμοποιώντας το «Lymphedema Breast Cancer Questionnaire» με το οποίο οι ασθενείς ανέφεραν υποκειμενικά συμπτώματα βάρους και οιδήματος στο άκρο και χρησιμοποιώντας το Perometer 350S μια συσκευή μέτρησης καταγραφής και σύγκρισης του όγκου του μέλους με το υγιές μέλος, αλλά και με προηγούμενη μέτρηση.

Χρησιμοποιώντας τη συσκευή perometer λεμφοίδημα θεωρήθηκε η αύξηση κατά 200 ml ή η 10% αύξηση στον όγκο του μέλους που βρίσκεται σε κίνδυνο για λεμφοίδημα σε σχέση με την υγιή πλευρά. Μάλιστα για να διαχωριστεί το οξύ (μετεγχειρητικό οίδημα) από το λεμφοίδημα η διαφορά αυτή θα έπρεπε να υπάρχει για πάνω από 6 μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης λεμφαδένων. Το ποσοστό εμφάνισης λεμφοιδήματος στη συγκεκριμένη έρευνα ήταν 19,6%.

Από αυτούς τους ασθενείς η πλειοψηφία είχε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεση λεμφαδένων (70%), ενώ μικρότερο ήταν το ποσοστό για όσες γυναίκες είχαν υποβληθεί σε αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα (30%).

Όσον αφορά στο BMI τη στιγμή της διάγνωσης ή έναρξης της θεραπείας, στις 79 γυναίκες που δεν ήταν υπέρβαρες μόνο 10 εμφάνισαν λεμφοίδημα και το ποσοστό δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό ($p=0,419$). Στις 59 γυναίκες που ήταν υπέρβαρες οι 17 εμφάνισαν λεμφοίδημα και το ποσοστό θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό ($p=0,007$).

Ο παράγοντας αύξησης του σωματικού βάρους μετά την αφαίρεση των λεμφαδένων και μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού δεν θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Επομένως στη συγκεκριμένη έρευνα μόνο το BMI πριν τη θεραπεία θεωρήθηκε ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης της δημιουργίας λεμφοιδήματος ($p=0,004$). Συγκεκριμένα, γυναίκες με BMI μεγαλύτερο ή ίσο με 30 τη στιγμή της διάγνωσης είναι περίπου 3.6 φορές πιο πιθανό να εμφανίσουν λεμφοίδημα από ότι γυναίκες με BMI μικρότερο από 30 τη στιγμή της διάγνωσης ή του χειρουργείου αφαίρεσης λεμφαδένων. Επομένως η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου ακόμα και για προεγχειρητικό λεμφοίδημα.

Αντίθετα η συγκεκριμένη έρευνα κατέληξε στο ότι το να πάρουν βάρος μετά την επέμβαση ή να γίνουν υπέρβαρες μετά την επέμβαση στη συγκεκριμένη έρευνα δεν αποτέλεσε σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης της δημιουργίας λεμφοιδήματος.

Ωστόσο, η συγκεκριμένη έρευνα είχε τον περιορισμό ότι από την αρχή η πλειοψηφία των ασθενών ήταν κοντά στον ορισμό του υπέρβαρου και ελάχιστες γυναίκες πήραν βάρος μετά την επέμβαση. Τέλος, δεν είναι ξεκάθαρο ότι η απώλεια βάρους μετά την επέμβαση θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση του παράγοντα κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος.

Η έρευνα του **Iyigun et al (2016)** [71] είναι από τις λίγες που ασχολήθηκαν με το προεγχειρητικό λεμφοίδημα και τους παράγοντες κινδύνου.

Σύμφωνα με τους ερευνητές το λεμφοίδημα μπορεί να προϋπάρχει της αφαίρεσης λεμφαδένων σε ένα λανθάνον στάδιο.

Οφείλεται κατά κύριο λόγο στη φύση του καρκίνου και στο γεγονός ότι έχει επηρεαστεί η φυσιολογική λειτουργία ορισμένων από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες, με αποτέλεσμα να

παρεμποδίζεται η φυσιολογική ροή της λέμφου. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να αναγνωριστεί μόνο με συσκευές που καταγράφουν την αντίσταση του υγρού στοιχείου (bioimpedance).

Με τις υπόλοιπες μεθόδους αναγνώρισης του λεμφοιδήματος όπως είναι η μέτρηση του όγκου και η μέτρηση της περιμέτρου του μέλους δεν μπορεί να αναγνωριστεί καθώς οι αλλαγές σε αυτό το στάδιο είναι ελάχιστες και όχι ορατές.

Σύμφωνα με την παραπάνω έρευνα στους 277 ασθενείς που έλεγξαν βρέθηκε λεμφοίδημα στους 59 σε ένα ποσοστό 21,3%. Δηλαδή ένας στους πέντε ασθενείς είχε υποκλινικό λεμφοίδημα, χωρίς να καταγραφούν διαφορές στο μέγεθος των δυο άκρων. Σε αυτούς τους ασθενείς σημειώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ παρουσίας λεμφοιδήματος και BMI ($p=0,001$).

Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν με βάση το BMI, σε αυτούς που είχαν μικρότερο από 30 και σε αυτούς που είχαν μεγαλύτερο από 30. Ο μέσος όρος του BMI στην έρευνα ήταν $27,9\text{kg}/\text{m}^2$ και κυμαινόταν από $19,2\text{kg}/\text{m}^2$ μέχρι $42\text{kg}/\text{m}^2$. Κανένας από τους ασθενείς δε είχε λεμφοίδημα στην κλινική εξέταση.

Η εξέταση όμως έδειξε 59 άτομα να έχουν υποκλινικό λεμφοίδημα, ένα ποσοστό (21,3%) αρκετά υψηλό. Το BMI μεγαλύτερο από 30 βρέθηκε με βάση τη στατιστική ανάλυση ότι είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ($p<0,001$).

Σχετικά με το σωματικό βάρος και ο **Kilbreath et al (2016)** [82] αναφέρει ότι το αυξημένο σωματικό βάρος είναι ανάμεσα στους βασικούς και μάλιστα ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος. Αξιολόγησαν ένα αρκετά μεγάλο δείγμα ασθενών με καρκίνο του μαστού (540 συμμετέχοντες στην έρευνα) για μεγάλο σχετικά χρονικό διάστημα (18 μήνες) και διαχώρισαν το είδος της επέμβασης και κυρίως τον αριθμό των λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν.

Από το σύνολο των ασθενών στους 18 μήνες μετεγχειρητικά το 18,2% παρουσίασε λεμφοίδημα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, εάν η χειρουργική αφαίρεση αφορούσε λιγότερους από 5 λεμφαδένες, τότε τα στοιχεία που συνέλεξαν δεν ήταν αρκετά ώστε να διερευνηθούν οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου. Επομένως για ασθενείς στους οποίους έχει αφαιρεθεί μικρός αριθμός λεμφαδένων δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν το μεγάλο σωματικό βάρος παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία λεμφοιδήματος.

Από την άλλη πλευρά αν οι λεμφαδένες που αφαιρούνται είναι περισσότεροι από 5 τότε, με βάση τη στατιστική ανάλυση της έρευνας το αυξημένο σωματικό βάρος είναι βασικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου τόσο στον πρώτο μήνα ($p<0,001$) στους 6 μήνες ($p<0,03$), όσο και στους 12 ($p<0,04$). Η παρουσία οιδήματος στον πρώτο χρόνο έχει θεωρηθεί ως πιθανόν παροδικό οίδημα λόγω χημειοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης και έχει αξιολογηθεί ως λεμφοίδημα η παρουσία οιδήματος μετά τον πρώτο χρόνο από την επέμβαση, οπότε το υψηλό σωματικό βάρος μπορεί να θεωρηθεί ως παράγοντας κινδύνου για οξύ οίδημα.

Βέβαια, στη συγκεκριμένη έρευνα δεν ορίζεται τι θεωρούν αυξημένο σωματικό βάρος. Λαμβάνουν ως τιμή σύγκρισης το BMI αλλά δεν γίνεται διαχωρισμός σε σχέση με τις τιμές του BMI, ούτε και αναφέρεται στα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών τι θεωρείται υψηλό BMI.

Από την άλλη πλευρά ο **Can et al (2016)** [81] αναφέρει ότι η παχυσαρκία μπορεί να είναι ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση λεμφοιδήματος αλλά δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, όπως είναι η ακτινοθεραπεία. Η έρευνα του στηρίχθηκε σε αξιολόγηση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών από 84 γυναίκες με προηγούμενο χειρουργείο για καρκίνο του μαστού, οι οποίες επισκέφτηκαν μια κλινική αντιμετώπισης λεμφοιδήματος. Από τις 84 γυναίκες, οι 34 είχαν αναπτύξει λεμφοίδημα (40,5%).

Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση της περιφέρειας του άνω άκρου σε 4 σταθερά σημεία του άνω άκρου και με μέτρηση του όγκου. Αν η διαφορά σε ένα τουλάχιστον σημείο ήταν πάνω από 2cm ή αν υπήρχε διαφορά στον όγκο μεγαλύτερη από 10% σε σχέση με το υγιές άκρο τότε αυτό αναγνωρίστηκε ως λεμφοίδημα.

Το ποσοστό 40,5% είναι ιδιαίτερα υψηλό αλλά και οι 84 γυναίκες επισκέφτηκαν την κλινική για λόγους σχετικά με το λεμφοίδημα, οπότε δεν αντιστοιχεί σε πραγματική συχνότητα εμφάνισης λεμφοιδήματος. Το ποσοστό αυτό δηλαδή αντικατοπτρίζει το ποσοστό γυναικών που έχουν όντως λεμφοίδημα σε σύγκριση με αυτές που θεωρούν ότι έχουν λεμφοίδημα.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Spearman correlation coefficient (r) για να καθορίσει τους παράγοντες που σχετίζονται με το λεμφοίδημα. Ισχυρή συσχέτιση θεωρήθηκε το 0,50-0,75 και πολύ ισχυρή συσχέτιση το 0,75-1. Στη συγκεκριμένη έρευνα ο μέσος όρος του BMI ήταν $29,4 \pm 6,5 \text{ Kgr/m}^2$. Ο μέσος όρος για το BMI ήταν πιο υψηλός στην ομάδα ασθενών που είχε λεμφοίδημα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που δεν είχαν λεμφοίδημα ($p < 0,05$). Αναλυτικά το BMI ήταν $31,4 \pm 6,6 \text{ Kgr/m}^2$ στους ασθενείς με λεμφοίδημα και $27,5 \pm 5,1 \text{ Kgr/m}^2$ στους ασθενείς χωρίς λεμφοίδημα ($p = 0,003$). Ωστόσο, η ανάλυση συσχέτισης έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ του BMI και λεμφοιδήματος ήταν αδύναμη έως μέτρια.

Βέβαια αξίζει να σημειωθεί ότι παράλληλα με το BMI αδύναμη συσχέτιση βρέθηκε και μεταξύ λεμφοιδήματος και αριθμού λεμφαδένων που έχουν αφαιρεθεί. Τα αποτελέσματα αυτά ίσως να ήταν διαφορετικά εάν το δείγμα δεν προερχόταν από την κλινική λεμφοιδήματος και είχαν λάβει υπ' όψιν τον αρχικό αριθμό των ασθενών που χειρουργήθηκαν για καρκίνο του μαστού μια δεδομένη περίοδο. Σε εκείνη την περίπτωση και το ποσοστό των ασθενών με λεμφοίδημα θα ήταν αναλογικά μικρότερο.

Σε πρόσφατη έρευνα **Toyserkani et al (2017)** [83] που είχε ικανοποιητικά μεγάλη διάρκεια καταγραφής των νέων περιστατικών λεμφοιδήματος και συγκεκριμένα από το 2008 μέχρι το 2012 και είχε επίσης και ένα ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό δείγματος (1822 ασθενείς) αναφέρεται και πάλι ότι BMI

μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg/m² είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος (p=0,015). Από τους 1822 ασθενείς, 378 (20,7%) αναγνωρίστηκαν να έχουν BMI μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg/m². Από τους υπέρβαρους αυτούς ασθενείς οι 73 εμφάνισαν λεμφοίδημα, ενώ οι 305 δεν εμφάνισαν λεμφοίδημα (p<0,05). Ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφοιδήματος έφτασε το p=0,015.

Ο **Basta et al (2017)** [73] επίσης κατατάσσει την παχυσαρκία ανάμεσα στους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο λεμφοιδήματος σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, αλλά όχι ανάμεσα στους βασικούς παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με την έρευνα τους και στην προσπάθεια να δημιουργήσουν ένα αξιόπιστο μέσω αναγνώρισης των παραγόντων κινδύνου και κατάταξης των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο αναφέρουν ότι οι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο είναι η παχυσαρκία στο στάδιο 2 ή 3 σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (p=0,002), η χημειοθεραπεία (p=0,006) και η διπλή μαστεκτομή (p=0,006).

Στη συγκεκριμένη έρευνα έχει γίνει διαχωρισμός των ασθενών που βρίσκονται πάνω από τα όρια του υπέρβαρου. Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας, το στάδιο 2 αναφέρεται σε BMI μεταξύ 35 και 39,9 ενώ το στάδιο 3 σε BMI μεγαλύτερο από 40.

Στην έρευνα ελέγχθηκαν τα στοιχεία από τα αρχεία 3.136 ασθενών με καρκίνο του μαστού σε ένα χρονικό διάστημα από το 2000 μέχρι το 2013 και καταγράφηκαν όσοι ασθενείς είχαν εμφανίσει λεμφοίδημα και υπήρχε follow-up το λιγότερο 12 μήνες μετεγχειρητικά. Από τους 3.136 ασθενείς, 325 (10,4%) παρουσίασαν λεμφοίδημα, 228 είχαν καταγραφεί ως παχύσαρκοι σταδίου 2 και 156 είχαν καταγραφεί ως παχύσαρκοι σταδίου 3.

Στο στάδιο 2 παχυσαρκίας 9,8% των ασθενών δεν εμφάνισαν λεμφοίδημα, ενώ 17% εμφάνισαν, διαφορά που θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος (p<0,001).

Στο στάδιο 3 παχυσαρκίας 9,9% των ασθενών δεν εμφάνισαν λεμφοίδημα, ενώ 19,9% εμφάνισαν, διαφορά που θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης λεμφοιδήματος (p<0,001). Αντίθετα, οι ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο 1 της παχυσαρκίας που αντιστοιχεί σε BMI μεταξύ 30kg/m² και 34,9kg/m² δεν βρίσκονται σε στατιστικά σημαντικό κίνδυνο για την εμφάνιση λεμφοιδήματος (p=0,011). Στο στάδιο 1 παχυσαρκίας 9,8% των ασθενών δεν εμφάνισαν λεμφοίδημα, ενώ 13,4% εμφάνισαν τελικά.

Οι υπέρβαροι ασθενείς (BMI 25kg/m² και 29kg/m²), επίσης δεν βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης λεμφοιδήματος λόγω του σωματικού τους βάρους. Από τους 975 ασθενείς, ένα ποσοστό 10,8% δεν εμφάνισε λεμφοίδημα και ένα ποσοστό 9,4% εμφάνισε λεμφοίδημα (p= 0,011).

Παράλληλα, οι ασθενείς με BMI μικρότερο ή ίσο με 25kg/m² είναι λιγότερο πιθανό να εμφανίσουν λεμφοίδημα (p=0,02). Από τους 1.244 που είχαν φυσιολογικό σωματικό βάρος ένα ποσοστό 12,3% δεν

εμφάνισε λεμφοίδημα, ενώ μόνο ένα ποσοστό 7,4% εμφάνισε λεμφοίδημα ($p=0.345$), που σημαίνει ότι το φυσιολογικό σωματικό βάρος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφοιδήματος.

Την ίδια χρονιά ακόμα μια έρευνα του **Xiaoping Li et al, (2017)** [84] αναφέρει ότι το αυξημένο σωματικό βάρος είναι ανεξάρτητος παράγοντας για τη δημιουργία λεμφοιδήματος. Ανάμεσα στους άλλους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγουν την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία και την αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων.

Στην έρευνα αξιολογήθηκαν 409 ασθενείς με καρκίνο του μαστού με μέσο όρο follow-up τα 5 χρόνια μετά την επέμβαση. Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με μέτρηση του όγκου του μέλους και σύγκριση με την υγρή πλευρά. Αύξηση μεγαλύτερη από 200ml μεταξύ των δυο άκρων καταγράφηκε ως λεμφοίδημα. Το ενδιαφέρον στη συγκεκριμένη έρευνα που έλαβε χώρα στην Κίνα είναι ότι είναι η μοναδική χώρα στην οποία η πλειοψηφία των ασθενών έχουν BMI μικρότερο από 25 Kgr/m² (331 γυναίκες, 80,9%) ενώ ένα μικρό ποσοστό έχει BMI μεγαλύτερο από 25 Kgr/m², όπου και το 25 kgr/m² είναι μικρότερο από το όριο του 30kgr/m² που χρησιμοποιούν οι υπόλοιπες έρευνες. Με μέσο όρο follow-up τους 68 μήνες που είναι ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, 91 ασθενείς παρουσίασαν λεμφοίδημα μέσα στα 5 χρόνια από την επέμβαση.

Το ποσοστό λεμφοιδήματος στα 5 χρόνια μετεγχειρητικά ήταν 22,3%, ενώ το ετήσιο ποσοστό αυξήθηκε σημαντικά μετά τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά και συνέχισε να αυξάνεται γραμμικά με την πάροδο των χρόνων. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι το υψηλό BMI αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη δημιουργία λεμφοιδήματος ($p=0,056$).

Αντίθετα, σε έρευνα των **Kim et al (2013)** [76] στην οποία αξιολόγησαν 772 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων και από τους οποίους οι 127 είχαν παρουσιάσει λεμφοίδημα κατά μέσο όρο στα 5 χρόνια, αναφέρεται ότι το BMI δεν είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου.

Η διάγνωση του λεμφοιδήματος έγινε με υποκειμενικό (συμπτωματολογία που ανέφεραν οι ασθενείς) και με αντικειμενικό (μέτρηση περιφέρειας μέλους) τρόπο. Από τους 516 ασθενείς με BMI μικρότερο από 25Kgr/m² οι 80 εμφάνισαν λεμφοίδημα. Παράλληλα από τους 256 ασθενείς με BMI μεγαλύτερο από 25Kgr/m² οι 42 εμφάνισαν λεμφοίδημα ($p=0,67$). Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντίθετα με οποιαδήποτε άλλη έρευνα έχει αναφερθεί, αλλά αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη έρευνα είναι η μοναδική όπου η πλειοψηφία των ασθενών είχε φυσιολογικό BMI.

10.2. Πίνακας Αποτελεσμάτων

Στον **Πίνακα 7** που ακολουθεί παρατίθενται συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα των ερευνών που μελετήθηκαν στην παρούσα διπλωματική εργασία σχετικά με την παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση μετά-θεραπευτικού λεμφοιδήματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού.

Πίνακας 7: Συγκεντρωτική αναφορά των ερευνών που αξιολόγησαν την παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου για το λεμφοίδημα.								
Συγγραφέας	Ασθ.	Follow-up	Προεγχ. Μέτρ.	Διάγνωση λεμφοιδήματος	Παράμετροι ελέγχου	Άτομα με λεμφοιδ.	% με λεμφ.	p
Κούσκος και συν 2013	128	60 μήνες	OXI	5-10% διαφορά στον όγκο σύγκριση με υγιή πλευρά	Παχυσαρκία	5	3,9%	Δεν Δίνεται
Ugur et al 2013	455	53 μήνες	OXI	>5% στον όγκο σύγκριση με υγιή πλευρά	BMI>25kg/m ²	124	27%	p<0.001
Jammallo et al 2013	787	27 μήνες	NAI	>10% όγκος στο Perometer	Προεγχ BMI>30kg/m ² Μετεγχ. αύξηση	Δεν αναφέρεται	5%	p=0,0001 p<0,0001
Kim et al 2013	772	60 μήνες	OXI	Περιφέρεια>2 cm	φυσιολBMI& BMI>25kg/m ²	127	17%	p =0,67
Miller et al 2014	627	22,8 μήνες	NAI	Perometer	Υψηλό BMI	92	13,8%	p<0,0001
Warren et al 2014	1476	25 & 60 μήνες	NAI	>10% στον όγκο σε σχέση με προεγχ.	Υψηλό προεγχ. βάρος	101	6,8% 13,7%	p<0,0001
Fu et al 2015	140	12μήνες	NAI	Bioimpedance	Προεγχ. Παχυσαρκία Αλλαγή Σ.Β μετεγχ.	Δεν αναφέρεται	Τάση για λεμφ.	p =0,018
Ridner et al 2015	138	30 μήνες	NAI	>10% όγκος στο Perometer	Προεγχ. BMI>30 Kg/m ² & Αύξηση μετχ	27	19,6%	p =0,007 p =0,004
Iyigun et al 2016	277	-	NAI	>2cm περιφέρεια σύγκριση με υγιή πλευρά	BMI>30 Kg/m ²	59	21,3%	p =0,001
Can et al 2016	84	12 μήνες	OXI	>2cm περιφέρεια σύγκριση με υγιή πλευρά	BMI>30 Kg/m ²	34	40,5%	p <0,05
Kilbreath et al 2016	540	18 μήνες	OXI	Συσκευή Bioimpedance	BMI μήνα BMI 6μηνο BMI έτος	46	18,2%	p <0,09 p <0,03 p <0,04
Toyserkani et al 2017	1822	1523 ημέρες	OXI	Αν έλαβαν φυσικοθεραπεία για λεμφοίδημα	BMI>30	291	Δεν αναφέρεται	p <0,015
Basta et al 2017	3136	50 μήνες	OXI	Καταγραφή στο φάκελο	2° ή 3° στάδιο παχυσαρκίας	325	10,4%	p =0,002
Xiaoping et al 2017	409	68 μήνες	OXI	>200ml μετατόπιση όγκου νερού.	BMI>25 Kg/m ²	91	22,3%	p =0,056

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με όλες τις παραπάνω έρευνες, τόσο η ακτινοθεραπεία, όσο και η παχυσαρκία ή/και το υψηλό BMI αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία λεμφοιδήματος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση λεμφαδένων για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού. Η πλειοψηφία των ερευνών καταλήγει στο ότι όταν ακτινοβολείται η περιοχή της μασχάλης ή η υπερκλείδια περιοχή ο κίνδυνος δημιουργίας λεμφοιδήματος αυξάνεται. Σε παχύσαρκους ασθενείς με $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ο κίνδυνος δημιουργίας λεμφοιδήματος είναι μεγαλύτερος σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν βάρος μέσα στα φυσιολογικά όρια. Υπάρχουν ωστόσο και ελάχιστες έρευνες που υποστηρίζουν ότι η ακτινοθεραπεία ή η παχυσαρκία αποτελούν μεν παράγοντες κινδύνου αλλά όχι στατιστικά σημαντικούς. Η διαφωνία μεταξύ των ερευνητικών αποτελεσμάτων είναι πιθανό να οφείλεται στο διαφορετικό ερευνητικό πρωτόκολλο που έχει χρησιμοποιηθεί στην κάθε έρευνα.

Η βασικότερη δυσκολία έχει να κάνει με τα κριτήρια ένταξης για την ανάλυση. Κάποιες έρευνες έχουν συμπεριλάβει στο ίδιο δείγμα χειρουργημένων ασθενών με καρκίνο του μαστού, όσους έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση μασχαλιαίων λεμφαδένων και όσους έχουν υποβληθεί σε αφαίρεση του φρουρού λεμφαδένα. Επίσης, ο αριθμός των αφαιρεθέντων λεμφαδένων αποτελεί κριτήριο ένταξης για την ανάλυση και αυτό μπορεί να επικαλύψει άλλους παράγοντες κινδύνου.

Ένας ακόμα παράγοντας που δεν επιτρέπει τη σωστή κατηγοριοποίηση και αναγνώριση των πραγματικών παραγόντων κινδύνου είναι η στιγμή της διάγνωσης του λεμφοιδήματος. Σε ορισμένες έρευνες [76,82] τον πρώτο χρόνο μετά το χειρουργείο το οίδημα που παρατηρείται μπορεί να είναι παροδικό και όχι χρόνιο. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ανάμεσα σε γυναίκες που παρουσίασαν αλλαγή στον όγκο του μέλους στο πρώτο εξάμηνο μετεγχειρητικά, στο 22% των γυναικών επιδεινώθηκε το οίδημα στο έτος, ενώ στο 18% των γυναικών έπαψε να υπάρχει (McLaughlin et al 2013).

Ακόμα και η χημειοθεραπεία με ταξάνη έχει αναγνωριστεί ότι μπορεί να προκαλέσει αύξηση του οιδήματος. Συγκεκριμένα, η χημειοθεραπεία με ταξάνη προκαλεί οίδημα σε ολόκληρο το σώμα και πιθανόν στο άνω άκρο που έχουν αφαιρεθεί οι λεμφαδένες το οίδημα να είναι μεγαλύτερο. Το οίδημα στο υπόλοιπο σώμα δύναται να υποχωρήσει στους 6 μήνες, αλλά το οίδημα στο άκρο που έχουν αφαιρεθεί λεμφαδένες να παραμένει [37]. Επομένως και το οίδημα που είναι παροδικό και πρόκειται να υποχωρήσει μετά τον πρώτο χρόνο μπορεί να επικαλύψει άλλους παράγοντες κινδύνου και να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα.

Επίσης, όσον αφορά στο χρόνο της διάγνωσης του λεμφοιδήματος έχει αναφερθεί ότι το 25% των γυναικών που θα εμφανίσουν λεμφοίδημα θα είναι 3 χρόνια μετά την επέμβαση. Σε μια δεκαετή έρευνα

από το 1993 μέχρι το 2003 αναφέρεται ποσοστό λεμφοιδήματος 23% και ο μέσος όρος χρόνου εμφάνισης του είναι 14 μήνες μετά από τη χειρουργική επέμβαση και την ακτινοθεραπεία. [85] Σε πρόσφατη έρευνα [83] που είχε διάρκεια από το 2008 μέχρι το 2012 αναφέρεται ότι η συχνότητα καταγραφής νέων περιστατικών λεμφοιδήματος μειώνεται μεν κατακόρυφα μετά τον πρώτο χρόνο, αλλά συνεχίζει να μειώνεται τα προσεχή έτη. Συγκεκριμένα από τους 1822 ασθενείς τον πρώτο χρόνο καταγράφηκε λεμφοίδημα σε ποσοστό 55,3%, στο δεύτερο χρόνο ποσοστό 30 % και στο πέμπτο χρόνο ποσοστό 2,4%.

Ένας τελευταίος παράγοντας που δεν επιτρέπει την άντληση σωστών συμπερασμάτων είναι το γεγονός ότι η κάθε έρευνα χρησιμοποιεί διαφορετικό τρόπο αναγνώρισης και καταγραφής του λεμφοιδήματος. Αυτός ο τρόπος μπορεί να είναι υποκειμενικός, όπως η αναγνώριση από τον ασθενή και τον θεράποντα ιατρό ή αντικειμενικός όπως η μέτρηση του όγκου με συσκευές, όπως είναι το Perometer [88]. Εξάλλου, σύμφωνα με τον Bulley et al (2013) [70] τα υποκειμενικά και αντικειμενικά μέσα καταγραφής και αξιολόγησης του λεμφοιδήματος μπορεί να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα καθώς καταγράφουν διαφορετικά χαρακτηριστικά του λεμφοιδήματος. Στην έρευνα του, όπου αξιολόγησε 577 ασθενείς με καρκίνο του μαστού το ποσοστό των ασθενών στους οποίους αναγνωρίστηκε λεμφοίδημα μετά από 50 μήνες, ήταν 26,2% χρησιμοποιώντας τη συσκευή perometry, 20,5% χρησιμοποιώντας ένα γενικό εργαλείο αναγνώρισης της νοσηρότητας (Morbidity Screening Tool – MST) και 23,9% χρησιμοποιώντας ένα εργαλείο ειδικό για το λεμφοίδημα (Lymphedema and Breast Cancer Questionnaire – LBCQ). Αν και οι διαφορές στα ποσοστά δεν είναι μεγάλες, ωστόσο δείχνουν την ανάγκη για μια αντικειμενική ενιαία μέθοδο αξιολόγησης του λεμφοιδήματος στις διάφορες έρευνες προκειμένου να υπάρχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Ανάμεσα στις αντικειμενικές μεθόδους αναγνώρισης και αξιολόγησης υπάρχουν διαφορές ως προς την μετάφραση των αποτελεσμάτων. Η μέθοδος αναγνώρισης του λεμφοιδήματος μπορεί να περιλαμβάνει σύγκριση με την υγιή πλευρά της περιμέτρου του άκρου, σε διάφορα σημεία ή του όγκου του άκρου. Διαφορά μεγαλύτερη από 2cm στη περίμετρο ή μεγαλύτερη από 200ml στον όγκο θεωρείται σε πολλές έρευνες ως λεμφοίδημα [36,80]. Επίσης ως λεμφοίδημα αναγνωρίζεται η διαφορά μεγαλύτερη από 5% ανάμεσα στα δυο άνω άκρα, καθώς επίσης και η διαφορά μεγαλύτερη από 10%, γεγονός που άμεσα τροποποιεί τα αποτελέσματα και αυξάνει τον αριθμό των περιστατικών στα οποία δημιουργήθηκε λεμφοίδημα [75,81]. Άλλη έρευνα αναφέρει ως λεμφοίδημα τη διαφορά που είναι μεγαλύτερη ή ίση του 10% στον όγκο του μέλους που διατηρείται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες μετεγχειρητικά [78]. Ο Kilbreath et al (2016) [82] μέτρησε την περίμετρο του μέλους ανά δέκα εκατοστά και σύγκρινε με την υγιή πλευρά.

Σε αυτή την καταγραφή και μέτρηση πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν το πάσχον μέλος και η αύξηση ή μείωση του BMI. Πρέπει ο όγκος να καταγράφεται και προεγχειρητικά ώστε να είναι δυνατή η

σύγκριση μετεγχειρητικά και η πρόωπη αναγνώριση του λεμφοιδήματος. Εάν χρησιμοποιηθούν μόνο οι μετρήσεις μετεγχειρητικά και η σύγκριση με την υγιή πλευρά, τότε δεν λαμβάνεται υπ' όψιν ότι πολλές γυναίκες έχουν διαφορά μεταξύ κυρίαρχου και μη κυρίαρχου άνω άκρου έως και 2 cm. Αυτή η διαφορά μπορεί να παρεμποδίσει την αναγνώριση του λεμφοιδήματος στα πρώιμα στάδια και επομένως να τροποποιήσει τα ερευνητικά δεδομένα.

Συμπερασματικά, ακόμα και με τα μεθοδολογικά προβλήματα που προκύπτουν, η ακτινοθεραπεία και το υψηλό BMI αποτελούν τους βασικούς παράγοντες κινδύνου δημιουργίας λεμφοιδήματος. Η χορήγηση της ακτινοθεραπείας, ειδικά στην περιοχή της μασχάλης και στην υπερκλείδια περιοχή, ως μέσο αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού, σε συνδυασμό με την αφαίρεση των λεμφαδένων θα πρέπει να γίνεται, λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφοιδήματος.

Πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη της ακτινοβολίας, σε σχέση με την πιθανή μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που μπορεί να επιφέρει η δημιουργία λεμφοιδήματος. Παράλληλα, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να τονίζεται στον ασθενή η σημασία της διατήρησης και επίτευξης του ιδανικού σωματικού βάρους ακόμα και προεγχειρητικά.

Το σωματικό βάρος ανήκει στους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν από την ίδια την ασθενή με στόχο την πρόληψη της δημιουργίας λεμφοιδήματος. Η ανάγκη για μείωση και διατήρηση του σωματικού βάρους είναι ακόμα μεγαλύτερη όταν η ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με την αφαίρεση των λεμφαδένων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Version 2.2017-April 6, 2017.
2. Α Γιαννούκας, ΜΧ Παπαδοπούλου, ΑΒ Ρουσάκη. «Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση του λεμφοιδήματος». Εκδόσεις: Ινστιτούτο Αγγειακών Παθήσεων 2006.σελ 11-14,19, 20, 23
3. Rebegea L, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer Chirurgia (Bucur). 2015;110(1):33-7.
4. Mehrara BJ, Greene AK. Lymphedema and obesity: is there a link? Plast Reconstr Surg. 2014;134(1):154-160.
5. Fu MR, Axelrod D, Guth AA, Fletcher J, Qiu JM, Scagliola J, Kleinman R, Ryan CE, Chan N, Haber J. Patterns of obesity and lymph fluid level during the first year of breast cancer treatment. A prospective study. J Pers Med. 2015;5:326-340.
6. S McPhee, Χ Μουτσόπουλος. «Παθολογική Φυσιολογία». Αθήνα Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα. 2000. σελ 150. ISBN: 960-372-035-6.
7. Pandya S, Moore RG. Breast development and anatomy. Clin Obstet Gynecol 2011;54(1):91-95.
8. ΧΝ Σμπαρούνης. «Γενική Χειρουργική». Τόμος Β΄ Τράχηλος-Θώρακας. Θεσσαλονίκη Εκδόσεις University Studio Press 1990 σελ. 723-724,738-739. ISBN: 960-12-0303-6
9. Birkenfeld A, NG Kase. Functional anatomy and physiology of the female breast. Obstet Gynecol Clin North Am. 1994; 21(3).
10. KL Moore, AF Dalley, AMR Agur. «Κλινική Ανατομία». Λευκωσία Κύπρος Εκδόσεις Broken Hill. Π.Χ Πασχαλίδης. 2013. σελ.116. ISBN: 978-9663-716-07-4.
11. Γ Μπονάτσος, Ι Κακλαμάνος, Β Γολεμάτης. «Χειρουργική Παθολογία». Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις. Π.Χ.Πασχαλίδης. 2006. σελ. 388, 390, 393-394. ISBN: 960-399-392-1.
12. Β Γολεμάτης. «Χειρουργική Παθολογία». Τόμος Β΄ Αθήνα Ιατρικές εκδόσεις. Π.Χ Πασχαλίδης. 1991.σελ. 682,712,714

13. Δ. Κελλαρτζής, Μ. Ζαφράκας, Α. Παπανικολάου, Φ. Τζεβελέκης, Β. Ταρλατζής. Ανασκόπηση Ανατομία, φυσιολογική διάπλαση και διαταραχές της ανάπτυξης των μαστών. Ελληνική μαιευτική & γυναικολογία. 2009;21(2):115-121.
14. P Lemone, K Burke. «Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική». Τόμος IV. Αθήνα. Εκδόσεις Λαγός. 2004. σελ.2039. ISBN 978-960-7875-32-37.
15. ESMO European Society for Medical Oncology. «ESMO Guidelines». ESMO-v.2013.1. pp 4,19.
16. Hortobagyi GN, de la Garza Salazar J, Pritchard K, et al. The global breast cancer burden: variations in epidemiology and survival. Clin Breast Cancer 2005; 6:391–401.
17. www.cancer.society.gr
18. <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx>
19. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(8):665-678.
20. Anderson GL, Neuhouser ML. Obesity and the risk for premenopausal and postmenopausal breast cancer. Cancer Prev Res (Phila).2012;5(4):515-521.
21. Guiu S, Wolfer A . Jakot W. Invasive lobular breast cancer and its variants: how special are they for systemic therapy decisions? Crit Rev Oncol Hematol. 2014;92(3):235-257.
22. P Lemone, K Burke. «Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική». Τόμος I. Αθήνα. Εκδόσεις Λαγός. 2004 σελ.386. ISBN:960-7875-25-7.
23. Γ Φούτζηλας, Β Μπαρμπούνης. «Βασικές Αρχές θεραπείας του καρκίνου». Τόμος I. Θεσσαλονίκη Εκδόσεις University Studio Press. 2006. σελ.33. ISBN:960-12-0610-8.
24. Balazs I Bodai, Phillip Tusso. Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations Perm J. 2015. Spring; 19(2): 48–79.

25. www. breastcancer. Org

26. Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. 2015; 66:111-128.

27. Guyton & Hall. «Ιατρική Φυσιολογία». Πρώτος τόμος. Αθήνα Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγ. Παρισσιανός. 1998 σελ.229,231. ISBN: 0-7216-5944-6.

28. P Lemone, K Burke. «Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική». Τόμος III, Τρίτη έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός. 2004. σελ. 1187. ISBN: 0-13-099075-2

29. American Cancer Society. «Lymphedema Understanding and Managing Lymphedema after Cancer Treatment». Atlanta USA 2006. Σελ 5.

30. Vander's. «Φυσιολογία του Ανθρώπου». Λευκωσία Κύπρος 2η Ελληνική Έκδοση. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2016. σελ.479. ISBN:978-9963- 274-03-1.

31. W Platzer, H Fritsch. «Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής». Λευκωσία Κύπρος. 3η Ελληνική Έκδοση. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. 2011. σελ.840. ISBN:978-960- 489-199-3.

32. JE. Zuther, S Norton. «Lymphedema management The comprehensive Guide for practitioners». ISBN:978-3-13-139483-5. 3^η έκδοση. Stuttgart Germany. Εκδόσεις Thieme. 2013. σελ 10,50,52.

33. M. Foldi, E Foldi Foldi's. «Textbook of Lymphology». 2^η έκδοση Munich Germany. Εκδόσεις Elsevier. 2006. σελ.224, 243. ISBN:978-0-7234-3446-7.

34. Y Cemal, A Pusic, BJ Mehrara. Preventative measures for lymphedema: Separating fact from fiction. J Am Coll Surg. 2011; 213(4): 543–551.

35. M Oremus, I Dayes, K Walker, P Raina. Systematic review: conservative treatments for secondary lymphedema. BMC cancer. 2012;12:6.

36. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. Support Care Cancer. 2011;19(6):853-7.

37. Lee MJ, Beith J, Ward L, Kilbreath S. Lymphedema following taxane-based chemotherapy in women with early breast cancer. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(4):282-8.
38. Ridner SH. Pathophysiology of lymphedema *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(1):4-11.
39. AK Greene, R Maclellan. "Obesity - induced Uper Extremity Lympeidema". *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2013;1(7):59.
40. Geller BM, Vacek PM O'Brien P, Secker-Walker RH. Factors associated with arm swelling after breast cancer surgery. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12:921-930.
41. Leets, Kilbreath SI, Refshauge Km, Herbert Rd, Beith Jm. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008. 110:19-37.
42. Francis WP, Abghari P, Du W, Rymal C, Suna M, Kosir Ma. Improving surgical outcomes standardizing the reporting of incidence and severity of acute lymphedema after sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 2006.192:636-639.
43. ΙΔ. Κανέλας. «Γενική Χειρουργική». Θεσσαλονίκη Εκδόσεις Ροτόντα. 2015.630-632
44. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema a review. *Cancer* 2005;104(3):457-466.
45. Ι Καλεμκεράκης, Ε Κοσμά, Ε Δημακάκος. «Αποτελεσματική θεραπεία αποσυμφόρησης λεμφοιδήματος των άνω άκρων σε γυναίκες μετά από μαστεκτομή». *Περιεγχειρητική Νοσηλευτική* 2012;1(2).
- 46.<http://www.eiep.gr>
- 47.www.WHO.int/mediacentre/factsheets/fs311/en update June 2016.
48. NIH/NHLBI The Practical Guide, Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, October 2000.
49. Overweight & Obesity American Heart Association Statistical Fact Sheet 2014 Update

50. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int. J. Epidemiol.* 2006;35(1):93-99.
51. ec.europa.eu/eurostat/documents/20 October 2016 European Health Interview Survey Almost 1 adult in 6 in the EU is considered obese
52. <https://www.worldobesity.org/data/countryprofiles/extendedcountryprofiles/>
53. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(4):330-338.
54. Α Ζαμπέλας. «Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία Παθολογίας». ISBN 960-399-452-9. Αθήνα. 2007. Σελ.525,535. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
55. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-1095.
56. Ν Κατσιλάμπρος, Α Κόκκινος, Χ Κοσμίδης. «Παχυσαρκία Απαντήσεις σε συνήθη ερωτήματα». Εκδόσεις BHTA medical arts Αθήνα. 2010. σελ 30,31,94. ISBN:978-960-47-085-5.
57. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(1):1-16.
58. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3):220-9.
59. Μ Χασαπίδου, Α Φαχαντίδου. «Διατροφή για Υγεία, Άσκηση και Αθλητισμό». Εκδόσεις University Studio Θεσσαλονίκη 2002. σελ.294,295,303,304,310,311. ISBN:960-12-1130-6.
60. International Textbook of Obesity. Edited by Per Bjorntorp. 2001 John Wiley & Sons Ltd ISBNs: 0-471-988707 (Hardback); 0-470-846739 (Electronic)

61. Μ Χουρδάκης, Δ Κούβελας. «Αρχές Κλινικής Διατροφής». 4η έκδοση ESPEN. www.espen.org Θεσσαλονίκη. 2012. σελ 48. ISBN:978-960-93-4273-5.
62. Γ. Παπανικολάου. «Σύγχρονη Διατροφή και Διαιτολογία». Εκδόσεις Θυμάρι. Αθήνα. 2005. σελ. 187,528. ISBN: 960-920-240-3.
63. Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G .Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2015;18(7):1292-1299.
64. Jakicic JM. Physical activity and weight loss *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2012;73:21-36.
65. Karasu SR. Psychotherapy-lite: obesity and the role of the mental health practitioner. *Am J Psychother.* 2013;67(1):3-22.
66. Comerma-Steffensen S, Grann M, Andersen CU, Rungby J, Simonsen U. Cardiovascular effects of current and future anti-obesity drugs. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(3):493-504.
67. Benaiges D, Goday A, Pedro-Botet J, Más A. Bariatric surgery: to whom and when? *Minerva Endocrinol.* 2015;40(2):119-128.
68. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126-11235.
69. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, Yashkov Y. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery *Obes Surg* 2014;24(1):42-55.
70. Bulley C, Gaal S, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, Tan CW. Comparison of breast cancer related lymphedema (upper limb swelling) prevalence estimated using objective and subjective criteria and relationship with quality of life. *Biomed Research International.* 2013 ID 807569.
71. Iyigun ZE, Duymaz T, Iigun AS. Preoperative lymphedema related risk factors in early stage breast cancer. *Lymphatic research and biology.* 2016 00(00):1-8.
72. Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O'Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2014 92:227-234.

73. Basta MN, Wu LC, Kanchwala SK. Reliable prediction of postmastectomy lymphedema : the risk assessment tool evaluating lymphedema. *The Am J Surg.* 2017;213(6):1125-1133.e1.
74. Kouskos E, Karaktsi K, Kouskou M, Komaitis S, Sanidas G. Lymphedema after maxillary surgery. Factors affecting its development. *Archives of Hellenic Medicine.* 2014; 31(1):55-59.
75. Ugur S, Arici C, Yaprak M. Risk factors of breast cancer related lymphedema. *Lymphatic Research and Biology.* 2013;11(2):72-75.
76. Kim M, Kim SW, Lee SU, Lee NK, Jung SY, Kim TH, Lee ES, Kang HS, Shin KH. A Model to Estimate the Risk of Breast Cancer-Related Lymphedema: Combinations of Treatment-Related Factors of the Number of Dissected Axillary Nodes, Adjuvant Chemotherapy, and Radiation Therapy. *International Journal of Radiology Oncology.* 2013 86(3):498-503.
77. Miller CL, Specht MC, Skolny MN, Horick N, Jammallo LS, O'Toole J, Shenouda MN, Sadek BT, Smith BL, Taghian AG. Risk of lymphedema after mastectomy: potential benefit of applying ACOSOG Z0011 protocol to mastectomy patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):71-77.
78. Warren LEG, Miller CL, Horick N. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):565-71. 88(3):565-571.
79. Coriddi M, Khansa I, Stephens, Miller M, Boehmler J, Tiwari P. Analysis of factors contributing to severity of breast cancer related lymphedema. *Ann Plast Surg.* 2015; 74:22-25.
80. Menezes MM, Bello MA, Millen E, Lucas FA, Carvalho FN, Andrade MF, Pereira AC, Koifman RJ8, Bergmann A9 Breast reconstruction and risk of lymphedema after mastectomy: A prospective cohort study with 10 years of follow-up. *J Plast Recnstr Aesthet Surg.* 2016;69(9):1218-1226.
81. Can AG, Eksioglu E, Bahtiyarca ZT, Caksi FA. Assessment of risk factors in patients who presented to the outpatient clinic for breast cancer related lymphedema. *J Breast health.* 2016;12:31-36.
82. Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Ung OA, Dylke ES, French JR, Yee J, Koelmeyer L, Gaitatzis K Risk factors for lymphedema in women with breast cancer. A large prospective cohort. *The Breast.* 2016; 28:29-36.

83. Toyserkani NM, Jorgensen MG, Haugaard K, Sorensen JA. Seroma indicates increased risk of lymphedema following breast cancer treatment. A retrospective cohort study. *The Breast*. 2017; 32:102-104.
84. Xiaoping L, Huang H, Lin Q, , Yu Q, Zhou Y, Long W, Wang N. Validation of a breast cancer monogram to predict lymphedema in a Chinese population. *J Surg Res*.2017; 210:132-138.
85. Salah HB, Bahri M, Jbali B, Guermazi M, Frikha M, Daoud J. Lymphoedeme du member surerieur après traitement du cancer du sein. *Cancer/Radiotherapie*.2012;16:123-127.
86. Cemal Y, Pusic A, Mehrara B. Preventative measures for lymphedema: Separating facts from fiction. *J Am Coll Surg*. 2011; 213(4):543-551.
87. Jammallo LS, Miller CL, Singer M , Horick NK, Skolny MN, Specht MC, O'Toole J, Taghian AG. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast cancer Res Treat*. 2013; 142(1):1-15.
88. Disipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013; 14:500–515.